

Friedrich Wedel

---

**Die sauerstofftransportierenden  
Eigenschaften von Fluosol-DA  
unter den Bedingungen der  
Kohlenmonoxid-Vergiftung**

Mainz 1980

---







Aus dem Institut für Anästhesiologie der  
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Betreff: Professor Dr. med. H. Lellhoff  
1. Gutachter: Professor Dr. med. H. H. Geyersberger  
2. Gutachter: Professor Dr. med. P. Häfner

DIE SAUERSTOFFTRANSPORTIERENDEN EIGENSCHAFTEN  
VON FLUOSOL-DA UNTER DEN BEDINGUNGEN DER  
KOHLENMONOXID-VERGIFTUNG

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin  
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz  
dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von Friedrich Wedel  
aus Worms

Mainz, 1980



|      |                                          |   |
|------|------------------------------------------|---|
| 1.   | Eröffnung und Fragestellung              | 1 |
| 1.1. | Vorarbeiten und Ihre Anforderungen       | 2 |
| 1.2. | Verständnis der Abfertigung und Taxation | 3 |

Dekan: Professor Dr. med. H. Leithoff

1. Gutachter: Professor Dr. med. H. U. Gerbershagen

2. Gutachter: Professor Dr. med. R. Zander

|      |                                |    |
|------|--------------------------------|----|
| 2.1. | Verständnis und -erfordernisse | 14 |
| 2.2. | Verfahren                      | 14 |
| 2.3. | Stoffwechselstörungen          | 15 |
| 2.4. | Stoffwechselstörungen          | 15 |

Tag der mündlichen Prüfung: 15. Okt. 1980

|      |                                                                    |    |
|------|--------------------------------------------------------------------|----|
| 2.5. | Erfassung des Verdauungs-, Absorptions- und Ausscheidungsprozesses | 15 |
| 2.6. | Ermittlung der Energiebilanz                                       | 15 |
| 2.7. | Stoffwechsel                                                       | 16 |
| 2.8. | Fuhrplanbildung-Informationen                                      | 16 |
| 2.9. | Statistische Auswertungsmethoden                                   | 17 |
| 3.   | Ergebnisse                                                         | 19 |
| 4.   | Diskussion                                                         | 20 |
| 5.   | Zusammenfassung                                                    | 21 |
| 6.   | Literaturverzeichnis                                               | 25 |
| 7.   | Anhang                                                             | 26 |
| 7.1. | Tabelle der Einzelwerte                                            | 26 |
| 7.2. | Diagramme                                                          | 26 |



| <u>Inhalt</u> | <u>Seite</u>                                                                               |    |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1.            | Einleitung und Fragestellung                                                               | 1  |
| 1.1.          | Variablen und ihre Abkürzungen                                                             | 4  |
| 1.2.          | Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen                                                   | 5  |
| 2.            | Methodik                                                                                   | 7  |
| 2.1.          | Einführung in die Methodik                                                                 | 7  |
| 2.2.          | Infusionslösungen                                                                          | 9  |
| 2.3.          | Versuchsaufbau und -ablauf                                                                 | 11 |
| 2.4.          | Narkose                                                                                    | 12 |
| 2.5.          | Blutentnahmestellen                                                                        | 12 |
| 2.6.          | Blutuntersuchungen                                                                         | 13 |
| 2.7.          | Bestimmung der Sauerstoffaufnahme und Erfassung der Herz-, Kreislauf- und Atmungsparameter | 14 |
| 2.8.          | Ermittlung der Sauerstoffkonzentration im Blut                                             | 15 |
| 2.9.          | Hämodilution                                                                               | 16 |
| 2.10.         | Kohlenmonoxid-Intoxikation                                                                 | 16 |
| 2.11.         | Statistische Auswertungsmethoden                                                           | 17 |
| 3.            | Ergebnisse                                                                                 | 18 |
| 4.            | Diskussion                                                                                 | 33 |
| 5.            | Schlußfolgerung                                                                            | 41 |
| 6.            | Zusammenfassung                                                                            | 43 |
| 7.            | Literaturverzeichnis                                                                       | 45 |
| 8.            | Anhang                                                                                     | 51 |
| 8.1           | Tabelle der Einzelwerte                                                                    | 52 |
| 8.2           | Lebenslauf                                                                                 | 58 |



## 1. Einleitung und Fragestellung

In den zurückliegenden Jahren ist es schrittweise gelungen, Infusionslösungen herzustellen, die Teilfunktionen des Blutes übernehmen bzw. ersetzen können. Durch den Einsatz künstlicher kolloidaler Lösungen wird, wenn auch kein Blutersatz, doch ein Volumenersatz möglich. Unerreicht bis heute bleibt jedoch das Ziel, die Sauerstoffträgerfunktion der Erythrocyten durch infundierbare Stoffe zu ersetzen.

Zur Lösung dieses Problems werden bis heute intensive Untersuchungen durchgeführt.

Stromafreie Hämoglobinlösungen stellten den ersten Versuch dar, waren aber wegen ihrer schnellen Ausscheidung und deutlicher Nephrotoxizität nur begrenzt anwendbar (12).

Synthetische, sauerstoffbindende Chelatverbindungen haben noch nicht das Stadium der Verwendung bei Tieren erreicht (12).

Andere Projekte konzentrierten sich darauf, Sauerstoff physikalisch in einem Lösungsmittel zu lösen.

Wasser eignet sich wegen seiner niedrigen Löslichkeit von Sauerstoff nur sehr schlecht zu diesem Zweck.

Durch Erhöhung des Gasdruckes ist es möglich mehr Sauerstoff in irgend eine Flüssigkeit einschließlich Wasser zu bringen (siehe isobare bzw. hyperbare Oxygenation). Aber auch unter diesen Bedingungen ist ein Blutaustausch bei Tieren nur etwa bis zu zwei Stunden möglich (12).

Durch die Erkenntnis, daß organische Lösungen größere Mengen Sauerstoff aufnehmen, wurde auch mit Fluorocarbon-Verbindungen experimentiert. Es stellte sich bei Untersuchungen mit diesen Lösungen heraus, daß sie sich eignen,



Sauerstoff in erhöhtem Maße zu binden und wieder abzugeben. Außerdem umgehen die Fluorocarbonlösungen die vielen Probleme, die mit Blutkonserven verbunden sind, z.B. Spenderprobleme, Lagerung, Traumatisierung und Denaturierung von Erythrocyten, Übertragung einer Hepatitis usw..

Auch gegenüber den Chelatsubstanzen haben sie Vorteile: Sie sind frei von Metallatomen und deren möglicherweise akkumulierenden Effekten, ferner sollen sie biologisch stabil sein und keine Metaboliten abspalten. Fluorocarbone sind vollständig fluorierte Kohlenwasserstoffe verschiedener Grundstruktur, die aber weitgehend einheitliche physikalische Eigenschaften aufweisen:

Es handelt sich um farblose Flüssigkeiten von großer Dichte, niedriger Oberflächenspannung und geringer kinematischer Viskosität. Chemisch sind diese Stoffe fast reaktionslos aufgrund der starken Fluorocarbonverbindung.

Bei der Herstellung dieser Substanzen spielt jedoch das Problem der Emulgierung eine große Rolle. Unter Verwendung der Emulgatoren Pluronic F-68 und eines Eidotterphospholipids ist es aber jetzt möglich, stabile Emulsionen von Fluorocarbonen unter Einsatz eines Hochdruckhomogenisators zu erzeugen.

Das derzeitig letzte Produkt in der Entwicklung infundierbarer Fluorocarbonlösungen stellt das Fluosol-DA 20% dar, das von der Fa. Green Cross Corp., Osaka, Japan hergestellt und in der BRD von der Fa. Pfrimmer, Erlangen vertrieben wird.

In diesem Präparat werden die Substanzen Perfluorodecalin (FDC) und Perfluorotripropylamin (FTPA) verwendet. Diese beiden Substanzen werden emulgiert mit Pluronic F-68 und Eidotterphospholipiden, mit Krebs-



Ringer-Bicarbonatlösung zur Erzielung physiologischer Osmolarität und Pufferkapazität gemischt und in Verbindung mit einer 3 %igen HydroxyäthylstärkeLösung (HXS) zur Anwendung gebracht.

### Fragestellung

Das Ausmaß der Sauerstoffträgerfunktion von Fluorocarbonen wird in der Literatur unterschiedlich beurteilt. In dieser Arbeit soll diese Problematik im Tierversuch unter Hämodilutionsbedingungen und Änderung der Sauerstoffbindung an Hämoglobin durch Kohlenmonoxid geklärt werden.



### 1.1. Variablen und ihre Abkürzungen

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden folgende Variablen bestimmt:

| <u>Variable</u>                   | <u>Abkürzungen</u> |
|-----------------------------------|--------------------|
| Hämoglobingehalt                  | Hb                 |
| Hämatokrit                        | Hkt                |
| Fluorocarbonkonzentration         | $C_{F1}$           |
| Sauerstoffkonzentration           | $C_{O_2}$          |
| Sauerstoffpartialdruck            | $P_{O_2}$          |
| Arteriovenöse Sauerstoffdifferenz | $AVDO_2$           |
| Sauerstoffaufnahme                | $\dot{V}_{O_2}$    |
| Arterieller Druck                 | $P_{A.fem.}$       |
| Venöser Druck                     | $P_{A.pulm.}$      |
| Herzfrequenz                      | f                  |
| Herzminutenvolumen                | HMV                |



1.2. Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

| Nr.    | Text                                                                                                                                                                                                                                                                          | Seite |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Abb. 1 | : Sauerstoffkonzentration pro 1 g Hb in Abhängigkeit vom Sauerstoffpartialdruck zum Zeitp. II in der A.fem. und A.pulm. der Versuchsgruppe, n = 10                                                                                                                            | 37    |
| Tab. 1 | : Min., Max. u. Median der Variablen Hb, Hkt, $C_{F1}$ , $C_{O_2}$ , $P_{O_2}$ , $AVDO_2$ , $\dot{V}_{O_2}$ , $P_{A.fem.}$ , $P_{A.pulm.}$ , f u. HMV zu den Zeitpunkten I - IV für Kontroll- und Versuchsgruppe, n = 10                                                      | 20    |
| 2      | : Rangsummendifferenzen in Matrixschreibweise (FRIEDMAN-Test), Prüfung zwischen den 4 Zeitpunkten für die Variablen: Hb, Hkt, $C_{O_2}$ , $P_{O_2}$ , $AVDO_2$ , $\dot{V}_{O_2}$ , $P_{A.fem.}$ , $P_{A.pulm.}$ , f u. HMV innerhalb der Kontroll- und Versuchsgruppe, n = 10 | 23    |
| 3      | : Differenzen der $O_2$ -Konzentrationen in der A.fem. zwischen theoretisch zu erwartenden und gemessenen Werten der Kontroll- u. Versuchsgruppe zum Zeitpunkt II mit Angabe von Min., Max. u. Median, n = 10                                                                 | 27    |
| 4      | : Ergebnisse des WILCOXON-Tests für unverbundene Stichproben. Geprüft wurde auf Unterschiede zwischen den beiden Gruppen jeweils mit der Differenz 1.) zwischen 1. u. 2. Zeitp. u. 2.) zwischen 2. u. 3. Zeitp.                                                               | 29    |



| Nr. | Text                                                                                                                                                                                                                  | Seite |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
|     | für die Variablen: Hb, Hkt, $C_{O_2}$ , $P_{O_2}$ ,<br>AVDO <sub>2</sub> , $\dot{V}_{O_2}$ , $P_{A.fem.}$ , $P_{A.pulm.}$ , f u. HMV                                                                                  |       |
| 5   | : Theoretisch zu erwartende u. gemessene Fluorocarbonkonzentrationen in der A.fem. der Versuchsgruppe zum Zeitp. II mit Angabe von Min., Max. u. Median, n = 10                                                       | 34    |
| 6   | : Sauerstoffkonzentrationen pro 1 g Hb in Abhängigkeit von $P_{O_2}$ u. Sättigungsprozent für den Hund                                                                                                                | 39    |
| 7   | : O <sub>2</sub> -Konzentrationen pro 1 g Hb zum Zeitp. II in der A.fem. u. A.pulm. der Kontroll- u. Versuchsgruppe mit Angabe von Min., Max. u. Median, n = 10                                                       | 40    |
| 8   | : Einzelmeßwerte der Variablen Hb, Hkt, $C_{F1}$ , $C_{O_2}$ , $P_{O_2}$ , AVDO <sub>2</sub> , $\dot{V}_{O_2}$ , $P_{A.fem.}$ , $P_{A.pulm.}$ , f u. HMV zu den Zeitp. I - IV für Kontroll- u. Versuchsgruppe, n = 10 | 52    |



## 2. Methodik

### 2.1. Einführung in die Methodik

Der Sauerstoffgehalt des Blutes setzt sich zusammen aus dem physikalisch gelösten und dem an das Hämoglobin chemisch gebundenen Anteil und wird nach ZANDER (50,51) mit folgender Formel berechnet:

$$C_{O_2} = \left[ Hb \times S \% \times 0,0136 \right] + \left[ P_{O_2} \times (0,000054 \times Hb + 0,00286) \right]$$

Der chemisch gebundene Anteil läßt sich demnach mittels Hämoglobingehalt, Sättigung in Prozent und Hüfner'scher Zahl bestimmen, der physikalisch gelöste Teil mit Sauerstoffpartialdruck und dem Löslichkeitskoeffizienten für Blut.

Wird nun der Anteil des physikalisch gelösten Sauerstoffs pharmakologisch, d.h. durch Erhöhung der Sauerstofflöslichkeit im Blut, gesteigert, kann eine Differenz zwischen der direkt gemessenen und der nach der obigen Formel berechneten Sauerstoffkonzentration erwartet werden.

Zur Überprüfung der Sauerstoffbindungskapazität von Fluosol-DA muß zunächst bei allen Versuchstieren eine Hämodilution durchgeführt werden. Um das restlich verbleibende Hämoglobin in seiner Sauerstoffbindungswirkung noch auszuschließen, werden alle Tiere mit einem Gasgemisch, bestehend aus 1,7 Vol.% Kohlenmonoxid, 93 % Sauerstoff und 5,3 % Stickstoff, beatmet.



Zur Pathophysiologie, Klinik und Therapie der Kohlenmonoxid-Intoxikation, die in dieser Arbeit lediglich als Arbeitsmethode angewandt wird, um die Sauerstoffbindung an Hämoglobin zu reduzieren, sind in den zurückliegenden Jahren eine Fülle von Publikationen erschienen (1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13,14,15,16,17,18,19, 20,21,23,24,28,29,33,34,36,37,38,39,40,47,48,52,53, 54).

Die Sauerstoffkonzentration im Blut wurde bisher nach der umständlichen und aufwendigen "Van-Slyke-Methode" bestimmt. Die Methode nach ZANDER u. Mitarbeiter (49), ein neuer photometrischer Nachweis der Sauerstoffkonzentration im Blut, ermöglicht erstmals Sauerstoffkonzentrationsmessungen (arteriell, venös, etc.) in kurzer Zeit und daher auch in kurzen Zeitintervallen.

Die Sauerstoffaufnahme kann indirekt nach dem Fick'schen Prinzip aus dem Herzminutenvolumen und der arteriovenösen Sauerstoffdifferenz errechnet oder direkt gemessen werden. Die direkte Messung ergibt sich aus dem Produkt von Atemminutenvolumen und der inspiratorisch-expiratorischen Differenz der Sauerstoffkonzentration und kann kontinuierlich, wie in unserer Versuchsanordnung mit einem Analogrechner, erfolgen. Durch Anwendung dieser direkten Meßmethode läßt sich zeigen, ob ein sauerstofftransportierender Blutersatzstoff eine ausreichende Sauerstoffaufnahme bei schwerer Anämie und unter dem Einfluß von Kohlenmonoxid sicherstellen kann.

Die Bestimmung der Fluorocarbonkonzentrationen soll zeigen, ob im strömenden Blut genügend hohe Konzentrationen erreicht werden, welche die Sauerstoffversorgung eines Warmblüterorganismus unter Extrembedingungen sicherstellen können.



## 2.2. Infusionslösungen

Fluosol-DA 20 % setzt sich folgendermaßen zusammen:

Stammlösung:

|                               |                 |
|-------------------------------|-----------------|
| FDC (Perfluorodecalin)        | 17,5 g % (g/dl) |
| FTPA (Perfluorotripropylamin) | 7,5 "           |
| Pluronic F-68                 | 3,4 "           |
| Eidotterphospholipide         | 0,5 "           |
| Glycerol                      | 1,0 "           |

Zusatzlösungen C und H:

Um die endgültige Lösung herzustellen mit physiologischer Osmolarität, onkotischem Druck und Pufferkapazität, wird Krebs-Ringer-Bicarbonatlösung hinzugefügt, die Hydroxyäthylstärke (HÄS) enthält.

Um eine gebrauchsfertige Lösung von 1000 ml zu erhalten beträgt das Mischungsverhältnis:

|                         |         |
|-------------------------|---------|
| Fluosol-DA Stammlösung  | 800 ml  |
| Zusatzlösung C          | 60 ml   |
| Zusatzlösung H          | 140 ml  |
| <hr/>                   |         |
| gebrauchsfertige Lösung | 1000 ml |

Die gebrauchsfertige Lösung enthält folgende Bestandteile:



|                       |                   |
|-----------------------|-------------------|
| FDC                   | 14,000 g % (g/dl) |
| FTPA                  | 6,000 "           |
| Pluronic F-68         | 2,700 "           |
| Eidotterphospholipide | 0,400 "           |
| Glycerol              | 0,800 "           |
| NaCl                  | 0,480 "           |
| KCl                   | 0,027 "           |
| MgCl <sub>2</sub>     | 0,015 "           |
| CaCl <sub>2</sub>     | 0,022 "           |
| NaHCO <sub>3</sub>    | 0,168 "           |
| Glucose               | 0,144 "           |
| HXS                   | 3,000 "           |

Bei einem spezifischen Gewicht von 1,945 - 1,955 g/ml für FDC und 1,820 - 1,830 g/ml für FTPA (gemessen bei 25° C Luft- und 4° C Wassertemperatur) ergeben sich demnach folgende Fluorocarbonkonzentrationen in Vol.%:

FDC : 7,18 Vol. %  
FTPA : 3,29 Vol. %

Die gebrauchsfertige Lösung Fluosol-DA 20 % enthält somit 20 g % oder 10,47 Vol. % Fluorocarbon.

Über die Stabilität, Ausscheidung, Histotoxizität und andere Teilaspekte von Fluosol-DA liegen zahlreiche Publikationen vor (22,25,26,27,30,31,32,35,42,43,44, 45,46).



### 2.3. Versuchsaufbau und -Ablauf

20 Bastardhunde beiderlei Geschlechts und ähnlichen Gewichts teilten wir in eine Versuchs- und Kontrollgruppe mit jeweils 10 Tieren auf.

Die Tiere wurden vier bis sechs Wochen vor den Experimenten splenektomiert, um die schwer kontrollierbare Speicherfunktion der Milz während der Experimente auszuhalten. Anschließend wurden sie bis zu den Versuchen unter gleichen Pflege- und Ernährungsbedingungen untergebracht.

Nach Narkotisierung, Präparation der Blutentnahmestellen und Einstellen eines steady state wurden zu den folgenden Zeitpunkten Blutproben entnommen:

|               |                                                     |
|---------------|-----------------------------------------------------|
| Zeitpunkt I   | = Vor Beginn der Hämodilution, Nullwert             |
| Zeitpunkt II  | = 20 Minuten nach erfolgtem Blutaustausch           |
| Zeitpunkt III | = 20 Minuten nach Beginn der Kohlenmonoxid-Beatmung |
| Zeitpunkt IV  | = 60 Minuten nach Beginn der Kohlenmonoxid-Beatmung |

Im Anschluß an die letzte Blutentnahme wurde die Beatmung auf 100 % Sauerstoff umgestellt und die Pentobarbital-Natrium-Zufuhr unterbrochen. Sobald die Tiere Zeichen des Erwachens, Einsetzen der Spontanatmung, Abwehrbewegungen und Reflexe zeigten, wurden sie durch eine Überdosis Barbiturat getötet.



#### 2.4. Narkose

30 Minuten nach intramuskulärer Prämedikation mit 0,5 mg Atropin wurde eine Venenverweilkanüle in die Vorderlaufvene eingeführt und das Tier durch intravenöse Injektion von Pentobarbital-Natrium 25mg/kg KG narkotisiert.

Anschließend erfolgte ohne vorherige Gabe von Succinylcholin die Intubation mit einem Magill-Tubus Größe 38. Jedes Tier wurde dann mit einem Servoventilator (Fa. Siemens) mit 100 % Sauerstoff normoventiliert. Die Anästhesie wurde durch kontinuierliche Zufuhr von Pentobarbital-Natrium 3 mg/kg KG pro Stunde aufrechterhalten.

#### 2.5. Blutentnahmestellen

Unter aseptischen Bedingungen wurden die linke Arteria femoralis, die rechte Vena femoralis und die linke Vena jugularis externa dargestellt. Über die Vena jugularis interna wurde ein Swan-Ganz-Katheter in die Arteria pulmonalis eingeführt und über die Arteria femoralis ein Katheter in die Aorta abdominalis eingelegt.

Mittels Statham-PD 23 Druckwandler und geeigneten Verstärkerelementen wurde der arterielle und Pulmonalarteriendruck gemessen und auf einem 6-Kanalschreiber die Mitteldruckwerte registriert. In die Vena femoralis wurde ein Plastik-Verweilkatheter eingeführt.



## 2.6. Blutuntersuchungen

Sofort nach der Abnahme an den obengenannten Entnahmestellen wurde der Hämoglobingehalt photometrisch mit dem Eppendorffphotometer und der Hämatokrit nach der Kapillarmikromethode bestimmt.

Zur Ermittlung der Fluorocarbonkonzentrationen wurden die Blutproben nach Entnahme sofort tiefgefroren und im Institut für experimentelle Ernährung in Erlangen gaschromatografisch ermittelt. Die Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdrucke und die Werte des Säure-Basen-Haushaltes, die in dieser Arbeit nicht diskutiert werden, wurden mit dem ABL-2-Radiometer Copenhagen unmittelbar nach Abnahme bestimmt bzw. kalkuliert.



## 2.7. Bestimmung der Sauerstoffaufnahme und Erfassung der Herz-, Kreislauf- und Atmungsparameter

Der Ausatemschenkel eines Servoventilators (Fa. Dräger) wurde mit einem Sirignost SD 85 F (Fa. Siemens) verbunden und die gesamte Ausatemluft in das Mischgefäß des Gerätes geleitet. Aus dem Einatemschenkel des Servoventilators wurde das inspiratorische Gasgemisch als Referenzgas in das Gerät eingeleitet. Es wurde die inspiratorisch-expiratorische Sauerstoffkonzentrationsdifferenz mit dem Oxyt M erfaßt.

Das Atemminutenvolumen wurde mit einem Pneumotachographen mit entsprechenden Integratoren und Verstärkern gemessen. Mit einem eingebauten Analogrechner wurde aus diesen Werten kontinuierlich die Sauerstoffaufnahme ermittelt und auf einem Punktdrucker (Fa. Siemens) nach vorheriger Eingabe des atmosphärischen Druckes in l/min STPD ausgedruckt.

Gleichfalls wurde auf dem Punktdrucker das Atemminutenvolumen und die aus der fortlaufenden EKG-Registrierung abgeleitete Herzschlagfolge pro Minute registriert.

Auf einem 6-Kanalschreiber wurden der Mitteldruck in der Aorta abdominalis und der Pulmonalarterie, die Atemstromgeschwindigkeit, das Atemvolumen, die expiratorische Kohlendioxidkonzentration und die expiratorisch-inspiratorische Sauerstoffkonzentrationsdifferenz fortlaufend aufgezeichnet.



## 2.8. Ermittlung der Sauerstoffkonzentration im Blut

Die Sauerstoffkonzentration wurde nach dem Verfahren von ZANDER und Mitarbeitern (49) in einer  $O_2$ -Küvette bestimmt. Dieses Verfahren benutzt einen photometrischen  $O_2$ -Nachweis. Der Sauerstoff reagiert quantitativ mit einer spezifischen Reaktionsflüssigkeit (alkalische Lösung von Brenzkatechin in Verbindung mit zweiwertigen Eisenionen) und ruft eine sichtbare Farbänderung hervor, die in einem Photometer als Extinktionszunahme erfaßt werden kann (breites Maximum bei 490 nm). Die Genauigkeit des Verfahrens wird mit 1 bis 2 % angegeben. Die  $O_2$ -Küvette ist eine Rundküvette aus Glas (Einmalküvette), die mit der Reaktionsflüssigkeit gefüllt und mit einer durchstechbaren Membran luftdicht verschlossen ist. Die Blutprobe wird mit einer gasdichten Präzisions-spritze (Hamilton) durch die Membran in die  $O_2$ -Küvette injiziert. Das alkalische Milieu der Küvette sorgt für eine rasche Hämolyse der Erythrocyten und Auflösung der Membranen. Die Extinktionsänderung wird durch Messen in einem Photometer (Eppendorf) vor und nach Injektion erhalten. Bei Blut, einer gefärbten Probe, muß ein Leerwert berücksichtigt werden. Dazu wird das gleiche Volumen wie das zu messende Blutvolumen in eine zweite Küvette gespritzt, die anstelle der Reaktionsflüssigkeit 2,5ml einer alkalischen Natriumdithionit-Lösung enthält. Diese Lösung ist auch bei Vorhandensein von Sauerstoff ungefärbt, so daß eine Extinktionsänderung erhalten wird, die allein auf das Hämoglobin zurückzuführen ist.



## 2.9. Hämodilution

Nach Abschluß aller Vorarbeiten und Erreichen eines steady state wurden über einen Zeitraum von 20 Minuten aus der Arteria femoralis 40 ml/kg KG Blut entnommen und gleichzeitig in wechselnder Reihenfolge bei je 10 Tieren die gleiche Menge Fluosol-DA 20 % oder Hydroxy-äthylstärke (HXS) in die Vena femoralis infundiert. Der Hämoglobingehalt sollte nach Hämodilution in beiden Gruppen ca. 4 g% betragen.

## 2.10.. Kohlenmonoxid-Intoxikation

20 Minuten nach erfolgtem Blutaustausch wurden die Tiere mit einem Gasgemisch (93 % Sauerstoff, 1,7 % Kohlenmonoxid und 5,3 % Stickstoff) über einen Zeitraum von 50 Minuten beatmet.

Nach Abschluß dieses CO-Intoxikationsversuches wurden die im Blut zu erfassenden Meßgrößen erneut bestimmt. Anschließend wurden die Tiere mit 100 % Sauerstoff beatmet und die Pentobarbital-Natrium-Zufuhr unterbrochen.



## 2.11. Statistische Auswertungsmethoden

Wegen der geringen Fallzahl von  $n = 10$  pro Gruppe und pro Variable wurde jeweils mit den Differenzen zwischen erstem minus zweitem Zeitpunkt und zweitem minus drittem Zeitpunkt zwischen Kontroll- und Versuchsgruppe der WILCOXON-Test für unverbundene Stichproben (41) durchgeführt. Es wurde mit Differenzen gearbeitet, weil uns nicht die Streuung der Einzelwerte sondern nur die Unterschiede zwischen den Zeitpunkten interessierte.

Mit Hilfe der parameterfreien Varianzanalyse nach FRIEDMAN mit Doppelklassifikation (41) prüfte man pro Variable die Unterschiede zwischen den vier Zeitpunkten jeweils getrennt innerhalb der Kontroll- und Versuchsgruppe auf nachweisbare Unterschiede.



### 3. Ergebnisse

Das wichtigste Ergebnis der vorliegenden Untersuchung ist, daß alle 10 Versuchstiere, die Fluosol-DA Lösung erhalten hatten, die Beatmung mit dem Kohlenmonoxid-Sauerstoffgemisch um mehr als eine Stunde überlebten, während die 10 Kontrolltiere, welche eine Hydroxy-äthylstärke-Lösung als Blutersatz erhielten, zwischen der 20. und 40. Minute nach Beginn der Kohlenmonoxid-Beatmung unter Zeichen des cardialen Versagens verstarben.

Bevor nun die Ergebnisse der einzelnen Variablen dargestellt werden, sei noch vorausgeschickt, daß jede Variable im Verlauf von Zeitpunkt I bis IV getrennt für Kontroll- und Versuchsgruppe beschrieben wird. Die dazugehörigen Werte für Minimum, Maximum und Median sind aus Tabelle 1 ersichtlich, während die Einzelwerte in Tabelle 8 (Anhang) zu finden sind.

Die statistisch signifikanten Unterschiede innerhalb der Gruppen zwischen den vier Zeitpunkten (Ergebnisse des FRIEDMAN-Tests) werden bei der Verlaufsbeschreibung aufgeführt und sind noch einmal gesondert in Tabelle 2 zusammengestellt.

Die mit dem WILCOXON-Test festgestellten statistisch nachweisbaren Unterschiede, also Veränderungen der Versuchsgruppe als Ganzes gegenüber der Kontrollgruppe zu bestimmten Zeitpunkten, werden im Falle einer Signifikanz bei der jeweiligen Variable anschließend erwähnt und sind in Tabelle 4 zusammengefaßt.



### Hämoglobinkonzentrationen

Die Hämoglobinkonzentration sinkt in beiden Gruppen und an beiden Abnahmestellen (A. fem. und A. pulm.) mit  $p \leq 0,01$  signifikant nach Hämodilution auf ca.  $1/3$  des Ausgangswertes und steigt dann im Verlauf des Versuches sowohl in der Versuchsgruppe, als auch in der Kontrollgruppe nicht signifikant leicht an (s. Tabelle 1 und 2).

### Hämatokritwerte

Analog zur Hämoglobinkonzentration verhält sich der Hämatokrit. Nach Hämodilution erfolgt parallel in beiden Gruppen sowohl arteriell als auch venös ein signifikantes Absinken ( $p \leq 0,01$ ) auf ca.  $1/3$  des Ausgangswertes und später wieder ein geringer statistisch nicht nachweisbarer Anstieg (Tabelle 1 und 2).

### Fluorocarbonkonzentrationen

Die Fluorocarbonkonzentration beträgt nach Hämodilution in der A. fem. 3,71 Vol.%, steigt dann zum Zeitpunkt III auf 3,98 Vol.% und erreicht zum Zeitpunkt IV eine Konzentration von 4,10 Vol.% (sämtliche Werte sind Medianwerte und aus Tabelle 1 zu entnehmen). Die venösen Werte in der A. pulm. betragen zum Zeitpunkt II 3,93 Vol.%. Zum Zeitpunkt III 3,55 Vol.% und zum Zeitpunkt IV 4,05 Vol.% (ebenfalls Mediane, s. Tab. 1).



Tabelle 1: Minimum, Maximum und Median der Variablen Hb, Hkt,  $C_{F1}$ ,  $C_{O_2}$ ,  $P_{O_2}$ ,  $AVDO_2$ ,  $\dot{V}_{O_2}$ ,  $P_{A.fem.}$ ,  $P_{A.pulm.}$ , f und HMV zu den Zeitpunkten I - IV für Kontroll- und Versuchsgruppe, n = 10

| Variable           | Abnahme-<br>stelle | Zeit-<br>punkt | Anz. |    | Min. | Max. | Median | Anz. |    | Min. | Max. | Median |
|--------------------|--------------------|----------------|------|----|------|------|--------|------|----|------|------|--------|
|                    |                    |                | n    | n  |      |      |        | n    | n  |      |      |        |
| Hb<br>g %          | A.fem.             | I              | 10   | 10 | 9,4  | 15,0 | 12,05  | 10   | 10 | 10,4 | 13,5 | 12,15  |
|                    |                    | II             | 10   | 10 | 2,6  | 4,9  | 3,75   | 10   | 10 | 3,4  | 6,1  | 4,35   |
|                    |                    | III            | 10   | 10 | 2,9  | 6,4  | 4,55   | 10   | 10 | 3,4  | 5,7  | 4,70   |
|                    |                    | IV             | 0    | 0  | -    | -    | -      | 10   | 10 | 4,0  | 6,0  | 5,10   |
|                    | A.pulm.            | I              | 10   | 10 | 9,6  | 14,9 | 11,90  | 10   | 10 | 10,3 | 13,9 | 12,30  |
|                    |                    | II             | 10   | 10 | 2,6  | 4,8  | 3,85   | 10   | 10 | 3,3  | 5,8  | 4,20   |
|                    |                    | III            | 10   | 10 | 3,2  | 6,4  | 4,80   | 10   | 10 | 4,1  | 5,9  | 4,85   |
|                    |                    | IV             | 0    | 0  | -    | -    | -      | 10   | 10 | 4,1  | 6,0  | 4,90   |
| Hkt<br>Vol. %      | A.fem.             | I              | 10   | 10 | 28   | 45   | 35     | 10   | 10 | 34   | 42   | 37,0   |
|                    |                    | II             | 10   | 10 | 8    | 13   | 10     | 10   | 10 | 9    | 16   | 13,0   |
|                    |                    | III            | 10   | 10 | 9    | 19   | 13     | 10   | 10 | 12   | 19   | 15,5   |
|                    |                    | IV             | 0    | 0  | -    | -    | -      | 10   | 10 | 13   | 19   | 16,0   |
|                    | A.pulm.            | I              | 10   | 10 | 27   | 45   | 34     | 10   | 10 | 34   | 41   | 37,0   |
|                    |                    | II             | 10   | 10 | 8    | 15   | 11     | 10   | 10 | 10   | 16   | 14,5   |
|                    |                    | III            | 10   | 10 | 9    | 18   | 14     | 10   | 10 | 12   | 17   | 15,0   |
|                    |                    | IV             | 0    | 0  | -    | -    | -      | 10   | 10 | 12   | 20   | 16,0   |
| $C_{F1}$<br>Vol. % | A.fem.             | I              | 0    | 0  | -    | -    | -      | 0    | 0  | -    | -    | -      |
|                    |                    | II             | 0    | 0  | -    | -    | -      | 10   | 10 | 2,82 | 4,85 | 3,71   |
|                    |                    | III            | 0    | 0  | -    | -    | -      | 10   | 10 | 2,53 | 6,89 | 3,98   |
|                    |                    | IV             | 0    | 0  | -    | -    | -      | 10   | 10 | 1,51 | 8,89 | 4,10   |
|                    | A.pulm.            | I              | 0    | 0  | -    | -    | -      | 0    | 0  | -    | -    | -      |
|                    |                    | II             | 0    | 0  | -    | -    | -      | 10   | 10 | 2,81 | 6,65 | 3,93   |
|                    |                    | III            | 0    | 0  | -    | -    | -      | 10   | 10 | 2,22 | 5,21 | 3,55   |
|                    |                    | IV             | 0    | 0  | -    | -    | -      | 10   | 10 | 1,18 | 8,77 | 4,05   |



# 1. Fortsetzung

Tabelle 1: Minimum, Maximum und Median der Variablen Hb, Hkt,  $C_{F1}$ ,  $C_{O_2}$ ,  $P_{O_2}$ ,  $AVDO_2$ ,  $\dot{V}_{O_2}$ ,  $P_{A.fem.}$ ,  $P_{A.pulm.}$ , f und HMV zu den Zeitpunkten I - IV für Kontroll- und Versuchsgruppe, n = 10

| Kontrollgruppe mit HXS      |                    |                |           | Versuchsgruppe mit Fluosol-DA |       |        |           |       |       |        |
|-----------------------------|--------------------|----------------|-----------|-------------------------------|-------|--------|-----------|-------|-------|--------|
| Vari-<br>able               | Abnahme-<br>stelle | Zeit-<br>punkt | Anz.<br>n | Min.                          | Max.  | Median | Anz.<br>n | Min.  | Max.  | Median |
| CO <sub>2</sub><br>Vol. %   | A.fem.             | I              | 10        | 12,37                         | 21,10 | 17,83  | 10        | 15,59 | 23,0  | 18,65  |
|                             |                    | II             | 10        | 4,78                          | 9,12  | 7,15   | 10        | 8,20  | 11,6  | 9,22   |
|                             |                    | III            | 10        | 3,10                          | 4,63  | 3,50   | 10        | 3,00  | 9,7   | 4,88   |
|                             |                    | IV             | 0         | -                             | -     | -      | 10        | 3,60  | 5,3   | 4,50   |
|                             | A.pulm.            | I              | 10        | 8,72                          | 19,30 | 15,22  | 10        | 12,00 | 18,50 | 13,59  |
|                             |                    | II             | 10        | 3,54                          | 6,25  | 5,89   | 10        | 4,10  | 8,66  | 6,69   |
|                             |                    | III            | 10        | 1,05                          | 2,84  | 1,95   | 10        | 0,80  | 5,60  | 1,70   |
|                             |                    | IV             | 0         | -                             | -     | -      | 10        | 1,60  | 2,60  | 1,95   |
| PO <sub>2</sub><br>mmHg     | A.fem.             | I              | 10        | 216                           | 574   | 443,5  | 10        | 435   | 521   | 487,65 |
|                             |                    | II             | 10        | 380                           | 647   | 494,0  | 10        | 459   | 693   | 584,30 |
|                             |                    | III            | 10        | 322                           | 506   | 400,5  | 10        | 402   | 612,5 | 566,50 |
|                             |                    | IV             | 0         | -                             | -     | -      | 10        | 402   | 626   | 527,75 |
|                             | A.pulm.            | I              | 10        | 43,5                          | 111   | 71,24  | 10        | 38,3  | 60,3  | 54,40  |
|                             |                    | II             | 10        | 57,9                          | 220   | 88,25  | 10        | 82,7  | 328,8 | 156,85 |
|                             |                    | III            | 10        | 14,4                          | 118   | 41,76  | 10        | 61,6  | 228,3 | 102,70 |
|                             |                    | IV             | 0         | -                             | -     | -      | 10        | 34,1  | 136,0 | 66,40  |
| AVDO <sub>2</sub><br>Vol. % |                    | I              | 10        | 1,15                          | 8,75  | 2,16   | 10        | 3,28  | 8,00  | 4,55   |
|                             |                    | II             | 10        | 0,32                          | 3,55  | 1,44   | 10        | 0,90  | 5,12  | 2,66   |
|                             |                    | III            | 10        | 0,56                          | 3,58  | 1,61   | 10        | 0,70  | 4,14  | 3,13   |
|                             |                    | IV             | 0         | -                             | -     | -      | 10        | 1,67  | 3,28  | 2,50   |
| V̇O <sub>2</sub><br>ml/Min. |                    | I              | 10        | 95                            | 125   | 109,72 | 10        | 70    | 147   | 105,0  |
|                             |                    | II             | 10        | 75                            | 125   | 97,5   | 10        | 80    | 140   | 107,5  |
|                             |                    | III            | 10        | 30                            | 85    | 66,0   | 10        | 70    | 125   | 95,0   |
|                             |                    | IV             | 0         | -                             | -     | -      | 10        | 70    | 117   | 95,0   |







P. pulm. f und HMV innerhalb der Kontroll- und Versuchsgruppe, n = 10

$\frac{14,8}{18,0} = p \leq 0,05 = x$   
 $\frac{10,5}{13,0} = p \leq 0,01 = xx$  für  $p = 4$   
 $\frac{10,5}{13,0} = p \leq 0,05 = x$   
 $\frac{10,5}{13,0} = p \leq 0,01 = xx$  für  $p = 3$

|                 |          |                  |                                         |             |                  |                                                               |                                                |             |
|-----------------|----------|------------------|-----------------------------------------|-------------|------------------|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------|
| Hb              | A. fem.  | Zeitp.<br>Rangs. | I<br>30                                 | III<br>18   | Zeitp.<br>Rangs. | I<br>40                                                       | IV<br>26,5                                     | III<br>20,5 |
|                 |          | Zeitp.<br>Rangs. | 12 <sup>x</sup><br>18 <sup>xx</sup>     | 6           | Zeitp.<br>Rangs. | 13,5 <sup>x</sup><br>19,5 <sup>xx</sup><br>27,0 <sup>xx</sup> | 6,0<br>13,5<br>7,5                             |             |
| Hb              | A. pulm. | Zeitp.<br>Rangs. | I<br>30                                 | III<br>20   | Zeitp.<br>Rangs. | I<br>40                                                       | IV<br>25                                       | III<br>24,5 |
|                 |          | Zeitp.<br>Rangs. | 10 <sup>xx</sup><br>20 <sup>xx</sup>    | 10          | Zeitp.<br>Rangs. | 15 <sup>x</sup><br>15,5 <sup>x</sup><br>19,5 <sup>xx</sup>    | 10,5<br>14,5<br>14                             |             |
| Hkt             | A. fem.  | Zeitp.<br>Rangs. | I<br>30                                 | III<br>19,5 | Zeitp.<br>Rangs. | I<br>40                                                       | IV<br>25,5                                     | III<br>24   |
|                 |          | Zeitp.<br>Rangs. | 10,5 <sup>x</sup><br>19,5 <sup>xx</sup> | 9           | Zeitp.<br>Rangs. | 14,5 <sup>x</sup><br>16,5 <sup>x</sup><br>29,5 <sup>xx</sup>  | 1,5 <sup>x</sup><br>15 <sup>x</sup><br>13,5    |             |
| Hkt             | A. pulm. | Zeitp.<br>Rangs. | I<br>30                                 | III<br>18   | Zeitp.<br>Rangs. | I<br>40                                                       | IV<br>24,5                                     | III<br>21,5 |
|                 |          | Zeitp.<br>Rangs. | 12 <sup>x</sup><br>18 <sup>xx</sup>     | 6           | Zeitp.<br>Rangs. | 15,5 <sup>x</sup><br>18,5 <sup>x</sup><br>26,5 <sup>xx</sup>  | 7,5<br>10,5<br>7,5                             |             |
| CO <sub>2</sub> | A. fem.  | Zeitp.<br>Rangs. | I<br>30                                 | II<br>20    | Zeitp.<br>Rangs. | I<br>40                                                       | II<br>30                                       | III<br>16,5 |
|                 |          | Zeitp.<br>Rangs. | 10 <sup>xx</sup><br>20 <sup>xx</sup>    | 10          | Zeitp.<br>Rangs. | 10<br>23,5 <sup>xx</sup><br>26,5 <sup>xx</sup>                | 13,5<br>16,5 <sup>x</sup><br>16,5 <sup>x</sup> | 3           |



1. Fortsetzung  
Tabelle 2

| Variable                            | Kontrollgruppe |    |     | Versuchsgruppe |      |      |
|-------------------------------------|----------------|----|-----|----------------|------|------|
| C <sub>O</sub> <sub>2</sub> A.pulm. | Zeitp.         | I  | II  | Zeitp.         | I    | II   |
|                                     | Rangs.         | 30 | 20  | Rangs.         | 40   | 30   |
|                                     |                |    |     |                |      | 15,5 |
| P <sub>O</sub> <sub>2</sub> A.fem.  | Zeitp.         |    |     | Zeitp.         |      |      |
|                                     | Rangs.         |    |     | Rangs.         |      |      |
|                                     |                |    |     |                |      |      |
| P <sub>O</sub> <sub>2</sub> A.pulm. | Zeitp.         | I  | II  | Zeitp.         | I    | II   |
|                                     | Rangs.         | 29 | 16  | Rangs.         | 33   | 28   |
|                                     |                |    |     |                |      | 22   |
| AVD <sub>O</sub> <sub>2</sub>       | Zeitp.         | I  | III | Zeitp.         | I    | III  |
|                                     | Rangs.         | 25 | 20  | Rangs.         | 38   | 23   |
|                                     |                |    |     |                |      | 22   |
| V <sub>O</sub> <sub>2</sub>         | Zeitp.         | I  | II  | Zeitp.         | I    | II   |
|                                     | Rangs.         | 28 | 22  | Rangs.         | 30,5 | 30   |
|                                     |                |    |     |                |      | 20,5 |



2. Fortsetzung  
Tabelle 2

| Variable   | Kontrollgruppe |                        | Versuchsgruppe |                                     |
|------------|----------------|------------------------|----------------|-------------------------------------|
| P A. fem.  | Zeitp.         | I                      | Zeitp.         | I                                   |
|            | Rangs.         | 24,5 23,5              | Rangs.         | 35,5 30,5                           |
|            | III 12,0       | 12,5 <sup>x</sup> 11,5 | III 19         | 16,5 <sup>x</sup> 11,5 <sup>x</sup> |
| P A. pulm. | Zeitp.         | II                     | Zeitp.         | II                                  |
|            | Rangs.         | 26 23                  | Rangs.         | 35 25                               |
|            | III 11         | 15 <sup>xx</sup> 12    | III 19         | 20,5 <sup>x</sup> 15,5 <sup>x</sup> |
| f          | Zeitp.         | III                    | Zeitp.         | III                                 |
|            | Rangs.         | 27 23                  | Rangs.         | 31,5 30,5                           |
|            | III 10         | 17 <sup>x</sup> 13     | III 18         | 13,5 12,5                           |
| HMV        | Zeitp.         | IV                     | Zeitp.         | IV                                  |
|            | Rangs.         | 25 20                  | Rangs.         | 32 29                               |
|            | III 15         | 10 5                   | III 14         | 18 <sup>xx</sup> 15 <sup>x</sup>    |



### Sauerstoffkonzentrationen

Tab. 1 gibt den Verlauf der arteriellen Sauerstoffkonzentrationen wieder. Diese halbiert sich nach Hämodilution in beiden Gruppen, wobei dieser Effekt etwas stärker, jedoch nicht statistisch signifikant in der Kontrollgruppe zu sehen ist. 20 Minuten nach Beginn der CO-Beatmung erfolgt eine weitere Reduzierung auf die Hälfte. Auch noch nach 60 Minuten CO-Beatmung - zu diesem Zeitpunkt waren bereits alle Kontrolltiere tot - wird in der Versuchsgruppe eine nahezu konstante Sauerstoff-Konzentration von 4,5Vol.% (Median) vorgefunden.

Die Sauerstoff-Konzentration in der A. pulm. verhält sich analog der arteriellen Sauerstoff-Konzentration ( siehe Tabelle 1).

Bildet man nach der Hämodilution die Differenzen der arteriellen Sauerstoffkonzentration zwischen gemessenen und theoretisch zu erwartenden Werten, so zeigt sich, wie aus Tabelle 3 hervorgeht, ein im Median um ca. 1,55 Vol.% höherer Sauerstoffgehalt in der Fluosol-DA Gruppe.



Tabelle 3: Differenzen der Sauerstoffkonzentrationen in der A. fem. zwischen theoretisch zu erwartenden und gemessenen Werten der Kontroll- und Versuchsgruppe zum Zeitpunkt II = 20 Min. nach Hämodilution mit Angabe von Min., Max. und Median, n = 10

Kontrollgruppe mit HXS      Versuchsgruppe mit Fluosol-DA

| Abnahme-<br>stelle | Zeitp. | Tier<br>Nr. | theoret.<br>C <sub>O2</sub><br>Vol. % | gemessen<br>C <sub>O2</sub><br>Vol. % | Diff.<br>C <sub>O2</sub><br>Vol. % | theoret.<br>C <sub>O2</sub><br>Vol. % | gemessen<br>C <sub>O2</sub><br>Vol. % | Diff.<br>C <sub>O2</sub><br>Vol. % |
|--------------------|--------|-------------|---------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|
| A.fem.             | II     | 1           | 7,44                                  | 7,20                                  | -0,24                              | 6,99                                  | 8,30                                  | 1,31                               |
|                    |        | 2           | 7,92                                  | 6,56                                  | -1,36                              | 10,17                                 | 10,90                                 | 0,73                               |
|                    |        | 3           | 4,75                                  | 4,78                                  | 0,03                               | 7,07                                  | 8,50                                  | 1,43                               |
|                    |        | 4           | 5,80                                  | 7,18                                  | 1,38                               | 8,07                                  | 10,14                                 | 2,07                               |
|                    |        | 5           | 5,92                                  | 8,68                                  | 2,76                               | 8,83                                  | 9,92                                  | 1,09                               |
|                    |        | 6           | 5,85                                  | 6,42                                  | 0,57                               | 8,48                                  | 11,60                                 | 3,12                               |
|                    |        | 7           | 8,05                                  | 8,08                                  | 0,03                               | 6,81                                  | 8,50                                  | 1,69                               |
|                    |        | 8           | 6,56                                  | 9,12                                  | 2,56                               | 6,40                                  | 8,52                                  | 2,12                               |
|                    |        | 9           | 7,29                                  | 7,08                                  | -0,21                              | 8,22                                  | 10,10                                 | 1,88                               |
|                    |        | 10          | 6,67                                  | 7,11                                  | 0,44                               | 6,23                                  | 8,20                                  | 1,97                               |
| Minimum:           |        |             | 4,75                                  | 4,78                                  | -1,36                              | 6,23                                  | 8,20                                  | 0,73                               |
| Maximum:           |        |             | 8,05                                  | 9,12                                  | 2,76                               | 10,17                                 | 11,60                                 | 3,12                               |
| Median :           |        |             | 6,62                                  | 7,15                                  | 0,24                               | 7,57                                  | 9,22                                  | 1,79                               |



### Sauerstoffpartialdrucke

Der arterielle Sauerstoffpartialdruck steigt in der Kontrollgruppe (  $p \leq 0,01$  ) und in der Versuchsgruppe (  $p \leq 0,05$  ) nach Hämodilution an und fällt dann wieder in der Kontrollgruppe (  $p \leq 0,01$  ) und in der Versuchsgruppe nicht signifikant ab ( siehe Tabelle 1 und 2 ).

Auf der venösen Seite ist der Anstieg des  $P_{O_2}$  mit  $p \leq 0,01$  signifikant, während die Werte in  $P_{O_2}$  der Kontrollgruppe nur leicht und nicht statistisch bedeutsam ansteigen. Nach der Hämodilution sinkt der  $P_{O_2}$  in der Kontrollgruppe mit  $p \leq 0,01$  stark ab, während<sup>2</sup> in der Versuchsgruppe ein statistisch nicht signifikanter Abfall erfolgt ( siehe Tabelle 1 und 2 ).

Der Anstieg des  $P_{O_2}$  in der A. pulm. nach Hämodilution ist in der Versuchsgruppe mit  $p \leq 0,01$  deutlich höher gegenüber der Kontrollgruppe ( Tabelle 4 ).



Tabelle 4: Ergebnisse des WILCOXON-Tests für unverbundene Stichproben. Geprüft wurde auf Unterschiede zwischen den beiden Gruppen jeweils mit der Differenz 1.) zwischen 1. u. 2. Zeitp. u. 2.) zwischen 2. u. 3. Zeitp. für die Variablen Hb, Hkt,  $C_{O_2}$ ,  $P_{O_2}$ ,  $AVDO_2$ ,  $\dot{V}_{O_2}$ ,  $P_{A.fem.}$ ,  $P_{A.pulm.}$ , f, HMV.

| Variable        | Abnahmestelle | Testergebnisse |     |
|-----------------|---------------|----------------|-----|
|                 |               | 1.)            | 2.) |
| Hb              | A.fem.        | -              | -   |
|                 | A.pulm.       | -              | -   |
| Hkt             | A.fem.        | -              | -   |
|                 | A.pulm.       | -              | -   |
| $C_{O_2}$       | A.fem.        | -              | -   |
|                 | A.pulm.       | -              | -   |
| $P_{O_2}$       | A.fem.        | -              | -   |
|                 | A.pulm.       | +++            | -   |
| $AVDO_2$        |               | -              | -   |
| $\dot{V}_{O_2}$ |               | +              | +++ |
| $P_{A.fem.}$    |               | -              | ++  |
| $P_{A.pulm.}$   |               | -              | +   |
| f               |               | -              | +++ |
| HMV             |               | -              | -   |

- = Testergebnis neg.  
 + =  $p \leq 0,05$   
 ++ =  $p \leq 0,02$   
 +++ =  $p \leq 0,01$



### Arteriovenöse Sauerstoffdifferenz

Die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz fällt nach Hämodilution in beiden Gruppen um fast die Hälfte ab (in der Versuchsgruppe etwas stärker,  $p \leq 0,05$  Tabelle 2) und steigt 20 Minuten nach Beginn der CO-Beatmung nicht signifikant wieder um 1/3 an (Tabelle 1).

Es zeigt sich hier kein statistisch feststellbarer Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Tabelle 4).

### Sauerstoffaufnahme

Die Sauerstoffaufnahme fällt in der Kontrollgruppe nach Hämodilution stärker ab als in der Versuchsgruppe (Tabelle 1) und beträgt im weiteren Verlauf zum Zeitpunkt III in der Kontrollgruppe ca. die Hälfte des Ausgangswertes (Median 66,0 ml/Min., Tabelle 1). In der Versuchsgruppe ist hingegen ein leichter Abfall zu verzeichnen, der auch zum Zeitpunkt IV konstant bleibt.

Der etwas stärkere Abfall der Sauerstoffaufnahme zum Zeitpunkt II und das weitere Absinken zum Zeitpunkt III in der Kontrollgruppe war im WILCOXON-Test (Tabelle 4) statistisch nachweisbar (Zeitp. II  $p \leq 0,05$ , Zeitp. III  $p \leq 0,01$ ).



### Arterielle Mitteldrucke

Der Verlauf des arteriellen Mitteldruckes ist aus Tabelle 1 ersichtlich. Sowohl vor als auch nach Hämodilution liegt der Druck in der A. fem. in beiden Gruppen um 110 mmHg (Median) und fällt dann 20 Minuten nach Beginn der CO-Beatmung in der Kontrollgruppe stärker ab, als in der Fluosol-DA Gruppe ( siehe Tabelle 1). Das Absinken des  $P_{A.fem.}$  ist in der Kontrollgruppe mit  $p \leq 0,02$  deutlich stärker als in der Versuchsgruppe ( siehe Tabelle 4, WILCOXON-Test ).

### Venöse Mitteldrucke

Analoge Verhältnisse zum arteriellen Druck finden wir in der A. pulmonalis (siehe Tabelle 1). Nach anfänglich leichtem nicht signifikantem Anstieg liegt der Druck in der Kontrollgruppe 20 Minuten nach Beginn der CO-Beatmung signifikant (  $p \leq 0,01$  ) niedriger als in der Versuchsgruppe (siehe Tabelle 2). Der Abfall in der Kontrollgruppe ist auch hier mit  $p \leq 0,05$  deutlich größer als in der Versuchsgruppe (siehe Tabelle 4).

### Herzfrequenz

Die Herzfrequenz steigt in der Kontrollgruppe zum Zeitpunkt II leicht an und fällt zum Zeitpunkt III dann mit  $p \leq 0,01$  signifikant ab, während in der Versuchsgruppe nach einem ebenfalls leichten Anstieg eine konstante Herzfrequenz erreicht wird. (Tabelle 1 u. 2)



Der Abfall der Herzfrequenz in der Kontrollgruppe 20 Minuten nach Beginn der CO-Beatmung gegenüber der Versuchsgruppe ist im WILCOXON-Test Tabelle 4 mit  $p \leq 0,01$  signifikant.

### Herzzeitvolumen

In der Versuchsgruppe hat sich das HZV nach Hämodilution nahezu verdoppelt (  $p \leq 0,05$  ), fällt zum Zeitpunkt III wieder leicht ab und steigt zum Zeitpunkt IV erneut an auf einen Wert von 4,069 l/Min. im Median (Tabelle 1 und 2). Auch in der Kontrollgruppe steigt das HZV nach Hämodilution zunächst an und halbiert sich zum Zeitpunkt III. Statistisch ist hier keine Signifikanz zu ermitteln (Tabelle 2).

Im WILCOXON-Test wird ebenfalls kein statistisch nachweisbarer Unterschied zwischen den beiden Gruppen deutlich (Tabelle 4).



#### 4. Diskussion

Das Überleben der Tiere in der Fluosol-DA Gruppe zeigt, daß unter Verwendung des Blutersatzmittels Fluosol-DA 20% die Sauerstoffversorgung der Versuchstiere ohne Hämoglobin für eine begrenzte Zeit von etwa zwei Stunden aufrechterhalten werden kann.

Der leichte Anstieg von Hämoglobin- und Hämatokritwerten 20 und 60 Minuten nach Beginn der CO-Beatmung erklärt sich aus einer relativen Hämokonzentration durch Verlust intravasaler Flüssigkeit.

Bei der weiteren Sichtung der Ergebnisse fallen die niedrigen Konzentrationen von Fluorocarbonen bei den Versuchstieren auf. Es werden im Median Konzentrationen bis 4,1 Vol.% (Zeitp. IV, A.fem., Tabelle 1) gemessen, während theoretisch weit höhere Konzentrationen zu erwarten gewesen wären. Dies soll an einem Beispiel verdeutlicht werden:

Die gebrauchsfertige Lösung Fluosol-DA enthält 14g% FDC und 6g% FTPA. Bei einer spezifischen Dichte von 1,95 g/ml für FDC und 1,825 g/ml für FTPA ergeben sich 7,18 Vol.% FDC und 3,29 Vol.% FTPA, also zusammen 10,47 Vol.% Fluorocarbone.

Da im Durchschnitt ca. 65 % des Blutvolumens gegen Fluorocarbone ausgetauscht wurden (berechnet aufgrund der Hämoglobin-Konzentrationsabnahme), hätten z.B. zum Zeitp. II = 20 Minuten nach Ende des Blutaustausches in der A. fem. im Median 6,81 Vol.% Fluorocarbone erwartet werden können. Tatsächlich gemessen wurden aber nur im Median 3,1 Vol.% (siehe Tabelle 5). Das entspricht einem Verlust von 3,1 Vol.% im Median.



Tabelle 5: Theoretisch zu erwartende und gemessene Fluorocarbonkonzentration in der A.fem. der Versuchsgruppe zum Zeitp. II, Angabe von Minimum, Maximum und Median, n = 10

| Parameter | Abnahme-<br>stelle | Tier<br>Nr. | Zeitp.<br>I | Zeitp.<br>II | Blut<br>ausge-<br>tauscht<br>% | theoret.<br>CFI<br>Vol.% z.<br>Zeitp.II | gemessene<br>CFI<br>Vol.% z.<br>Zeitp.II |
|-----------|--------------------|-------------|-------------|--------------|--------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------|
| Hb        | A.fem.             | 1           | 13,0        | 4,1          | 68                             | 7,12                                    | 3,45                                     |
| (g %)     |                    | 2           | 13,5        | 6,1          | 55                             | 5,76                                    | 3,19                                     |
|           |                    | 3           | 12,0        | 3,7          | 69                             | 7,22                                    | 3,09                                     |
|           |                    | 4           | 12,3        | 4,6          | 63                             | 6,60                                    | 4,25                                     |
|           |                    | 5           | 11,8        | 4,9          | 58                             | 6,07                                    | 3,62                                     |
|           |                    | 6           | 12,6        | 5,1          | 60                             | 6,28                                    | 4,85                                     |
|           |                    | 7           | 11,8        | 3,5          | 70                             | 7,33                                    | 4,24                                     |
|           |                    | 8           | 10,4        | 3,4          | 67                             | 7,02                                    | 3,80                                     |
|           |                    | 9           | 12,8        | 4,8          | 62                             | 6,49                                    | 4,00                                     |
|           |                    | 10          | 11,8        | 3,5          | 70                             | 7,33                                    | 2,82                                     |
| Minimum:  |                    |             | 10,4        | 3,4          | 55                             | 5,76                                    | 2,82                                     |
| Maximum:  |                    |             | 13,5        | 6,1          | 70                             | 7,33                                    | 4,85                                     |
| Median :  |                    |             | 12,15       | 4,35         | 65                             | 6,81                                    | 3,71                                     |



Es muß daher angenommen werden, daß ein Teil der Fluorocarbone, wie aus der Literatur bekannt ist (43,44) in der Leber und lipophilen Organen wie Knochenmark, Pankreas und Intestinum retiniert wurden. Auch kann ein gewisser Verlust durch das relativ schnellere Ausscheiden von Pluronic F-68, dem Hauptemulgator im Fluosol-DA, im Vergleich zu FDC und FTPA stattgefunden haben.

Das deutliche Absinken der Sauerstoffaufnahme in der Kontrollgruppe 20 und 60 Minuten nach Beginn der CO-Beatmung gegenüber der Versuchsgruppe erklärt sich durch die fast vollständige Blockierung des Hämoglobins (es wurde in Pilotstudien bei uns festgestellt, daß regelmäßig COHb-Gehalte von 85-90 Vol.% erreicht wurden) durch Kohlenmonoxid und die somit stark eingeschränkte Sauerstoffbindungsfähigkeit des Blutes. Die konstante Sauerstoffaufnahme der Versuchstiere hingegen erweist die Tauglichkeit von Fluosol-DA als sauerstoffbindendes und transportierendes Blutersatzmittel.

Aber nicht nur die konstante Sauerstoffaufnahme in der Versuchsgruppe, sondern auch die höheren Sauerstoffkonzentrationen sind bemerkenswert. Wenn man die theoretische Sauerstoffkonzentration zum Zeitp. II in der A.fem. mit der bereits bekannten Formel nach ZANDER (50,51) berechnet und von den tatsächlich gemessenen Werten subtrahiert, erhält man in der Versuchsgruppe im Median ca. 1,6 Vol.% Sauerstoff mehr als in der Kontrollgruppe (Tabelle 3).

Dieser Zuwachs der Sauerstoffkonzentration um ca. 1,6 Vol.% erscheint zunächst wenig bedeutend bei einer Sauerstoffkonzentration des normalen Blutes von ca. 20 Vol.%. Allerdings werden diese 1,6 Vol.% wegen des linearen Verlaufs der Sauerstoffbindungskurve des Fluorocarbons zwischen einem arteriellen  $P_{O_2}$  von 100

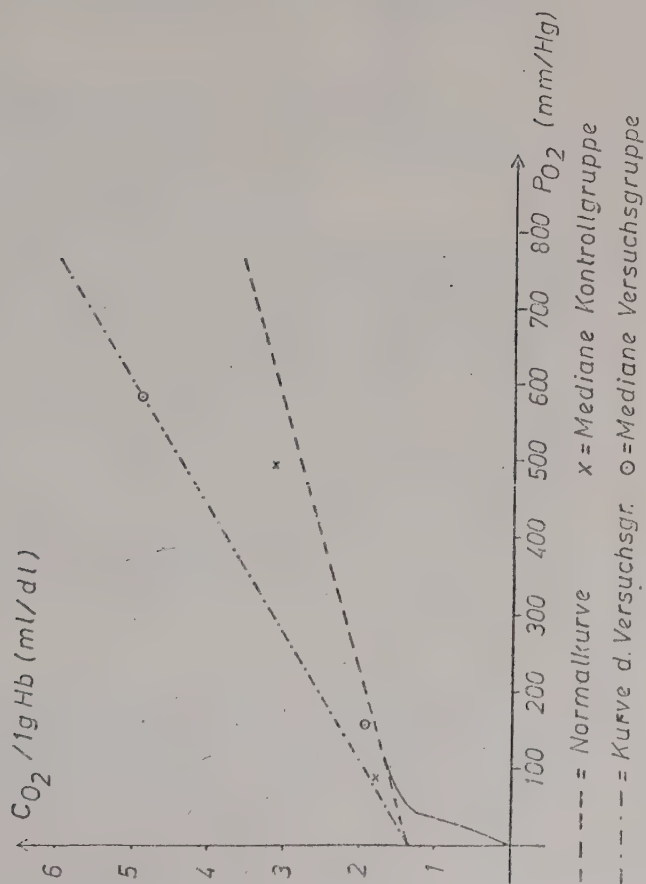


und 600 mmHg voll an das Gewebe abgegeben. Abbildung 1 veranschaulicht diesen Sachverhalt. Hier wird die Sauerstoffkonzentration pro 1g Hämoglobin in Abhängigkeit vom Sauerstoffpartialdruck zum Zeitpunkt II = 20 Minuten nach Ende des Blutaustausches in der A. fem. und A. pulm. der Versuchsgruppe dargestellt. Die Normierung der  $O_2$ -Konzentration auf 1 g Hb wurde wegen der unterschiedlichen Hb-Konzentrationen der Versuchstiere notwendig, da die  $O_2$ -Konzentrationen zwangsläufig die gleichen Unterschiede aufwiesen. Die Normierung hat aber zur Konsequenz, daß der lineare Verlauf der  $O_2$ -Bindungskurve in dieser Darstellung ( $O_2$ -Konzentration als Funktion des  $O_2$ -Partialdruckes) die Ordinate bei einem  $O_2$ -Partialdruck von Null bei 1,36 ml  $O_2$ /dl schneiden muß, dem Wert nämlich, der dem chemisch an 1 g Hb gebundenen Sauerstoff entspricht (Hüfner'sche Zahl).

Die normale Sauerstoffbindungskurve konnte konstruiert werden anhand der von BARTELS u. HARMS (4) bekannten Werte, die auf 1 g Hämoglobin normiert wurden und aus Tabelle 6 zu entnehmen sind. Die Kurve der Versuchsgruppe ist am Anfang identisch mit der Normalbindungskurve des Sauerstoffs und ist im weiteren Verlauf durch den Median der arteriellen Sauerstoffkonzentration pro 1 g Hb zum Zeitpunkt II (Tabelle 7) bei entsprechendem  $P_{O_2}$  festgelegt. Die Mediane der Kontrollgruppe wurden zum Vergleich eingezeichnet.



Abbildung 1: Sauerstoffkonzentration pro 1 g Hb in Abhängigkeit vom Sauerstoffpartialdruck zum Zeitpunkt II = 20 Minuten nach Hämodilution in der A. fem. und A. pulm. der Versuchsgruppe, n = 10





Aus Abbildung 1 ist nun ersichtlich, daß erwartungsgemäß der Anteil des physikalisch gelösten Sauerstoffs mit ansteigendem Partialdruck zunimmt und zwar beträchtlich mehr gegenüber der normalen Sauerstoffbindungskurve. Die entsprechenden Mediane der Kontrollgruppe liegen ebenfalls etwas über der Normalkurve, was auf die Streuung der Einzelwerte zurückzuführen ist (siehe Tabelle 7).

Die Sauerstoffpartialdruckwerte sind sowohl arteriell als auch venös zum Zeitpunkt II in der Versuchsgruppe höher als in der Kontrollgruppe (siehe Tabelle 1).

Abbildung 1 macht also einerseits deutlich, daß den Tieren der Versuchsgruppe eine höhere Sauerstoffkonzentration sowohl arteriell als auch venös zur Verfügung stand als den Kontrolltieren.

Zum Zweiten ist ersichtlich, daß bei höherem  $P_{O_2}$  in der Versuchsgruppe (art. u. ven.) der physikalisch gelöste Sauerstoff an das Gewebe abgegeben werden konnte, während die Kontrolltiere wegen ihres relativ niedrigeren  $P_{O_2}$  zum Zeitp. II venös bereits ihren chemisch gebundenen Sauerstoff verbrauchen mußten.

Zum Zeitpunkt III = 20 Min. nach Beginn der CO-Beatmung hatte sich dann durch den noch stärker abfallenden  $P_{O_2}$  eine cardiale Minderversorgung eingestellt, so daß die Kontrolltiere anschließend unter Zeichen des cardialen Versagens starben, während die Versuchstiere überlebten.

In der  $AVDO_2$  spiegelt sich ebenfalls der Sauerstoffbindungseffekt von Fluosol-DA wieder. Zu allen Zeitpunkten liegen hier die Werte der Versuchsgruppe deutlich höher als in der Kontrollgruppe.



Tabelle 6: Sauerstoffkonzentration pro 1 g Hb in Abhängigkeit von  $P_{O_2}$  und Sättigungsprozent für den Hund.

( $O_2$ -Bindungskurve nach BARTELS u. HARMS (1959),  
Anteil des physikalisch gelösten  $O_2$  nach ZANDER (1978) )

| $P_{O_2}$<br>(mm Hg) | Sättigung<br>% | $C_{O_2}$ / g Hb<br>(ml/dl) |
|----------------------|----------------|-----------------------------|
| 10,9                 | 10             | 0,17                        |
| 16,3                 | 20             | 0,32                        |
| 20,9                 | 30             | 0,47                        |
| 25,1                 | 40             | 0,62                        |
| 29,1                 | 50             | 0,76                        |
| 33,4                 | 60             | 0,91                        |
| 38,4                 | 70             | 1,06                        |
| 45,3                 | 80             | 1,22                        |
| 57,9                 | 90             | 1,39                        |
| 62,5                 | 92             | 1,43                        |
| 68,7                 | 94             | 1,48                        |
| 78,5                 | 96             | 1,53                        |
| 100,0                | 97,5           | 1,62                        |
| 200,0                | 100            | 1,94                        |
| 700,0                | 100            | 3,40                        |
| 760,0                | 100            | 3,57                        |



Tabelle 7: Sauerstoffkonzentrationen pro 1 g Hb zum Zeitpunkt  
II = 20 Min. n. Hämodilution in der A.fem. u.A.pulm.  
der Kontroll- u. Versuchsgruppe mit Angabe von Min.,  
Max. u.Median, n = 10

| Kontrollgruppe     |        |             | Versuchsgruppe                              |                                             |
|--------------------|--------|-------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Abnahme-<br>stelle | Zeitp. | Tier<br>Nr. | C <sub>O<sub>2</sub></sub> /g Hb<br>(ml/dl) | C <sub>O<sub>2</sub></sub> /g Hb<br>(ml/dl) |
| A. fem.            | II     | 1           | 2,71                                        | 4,08                                        |
|                    |        | 2           | 1,66                                        | 3,96                                        |
|                    |        | 3           | 2,60                                        | 4,83                                        |
|                    |        | 4           | 3,38                                        | 5,24                                        |
|                    |        | 5           | 5,28                                        | 4,62                                        |
|                    |        | 6           | 3,16                                        | 6,02                                        |
|                    |        | 7           | 2,78                                        | 5,10                                        |
|                    |        | 8           | 5,45                                        | 5,26                                        |
|                    |        | 9           | 3,14                                        | 4,93                                        |
|                    |        | 10          | 3,30                                        | 4,80                                        |
| Minimum:           |        |             | 1,66                                        | 3,96                                        |
| Maximum:           |        |             | 5,45                                        | 6,02                                        |
| Median :           |        |             | 3,15                                        | 4,88                                        |
| A. pulm.           | II     | 1           | 1,70                                        | 1,23                                        |
|                    |        | 2           | 1,17                                        | 2,33                                        |
|                    |        | 3           | 1,72                                        | 3,36                                        |
|                    |        | 4           | 3,63                                        | 3,35                                        |
|                    |        | 5           | 3,35                                        | 1,54                                        |
|                    |        | 6           | 2,21                                        | 1,41                                        |
|                    |        | 7           | 1,24                                        | 4,06                                        |
|                    |        | 8           | 1,83                                        | 0,97                                        |
|                    |        | 9           | 1,55                                        | 1,34                                        |
|                    |        | 10          | 1,98                                        | 2,39                                        |
| Minimum:           |        |             | 1,17                                        | 0,97                                        |
| Maximum:           |        |             | 3,63                                        | 4,06                                        |
| Median :           |        |             | 1,78                                        | 1,93                                        |



## 5. Schlußfolgerung und Ausblick

Obwohl die Probleme mit der Emulgierung von Fluorocarbonen noch nicht gelöst scheinen und noch sichergestellt werden muß, daß die Gesamtmenge des injundierten Fluorocarbons auch in der Blutbahnwirksam wird, konnte gezeigt werden, daß Fluosol-DA 20% sauerstoffbindende und -transportierende Eigenschaften besitzt. Es wurde deutlich, daß bei Beatmung mit reinem Sauerstoff die Sauerstoffversorgung eines höher entwickelten Warmblüterorganismus auch unter den Bedingungen einer Kohlenmonoxid-Intoxikation aufrecht erhalten werden kann.

Wenn es in Zukunft möglich sein wird, stabile Emulsionen von Fluorocarbonen herzustellen und ihre toxischen Nebenwirkungen (Leber), die allerdings nur vorübergehender Natur sein sollen (22) zu beseitigen, könnte auch an deren Einsatz in der Humanmedizin gedacht werden.

Folgende wesentlichen Indikationsbereiche könnten sich u.a. ergeben:

- Die Behandlung der Kohlenmonoxidvergiftung, weil Fluorocarbone den Sauerstofftransport der durch CO blockierten Erythrocyten übernehmen können
- Die Behandlung des hämorrhagischen Schocks, insbesondere bei Fehlen ausreichender Mengen von Blut
- Einsatz bei Massenkatastrophen, wo die schnelle Bereitstellung und Bevorratung von Blutkonserven schwierig ist
- Überbrückung der Zeit zwischen einem Unfall und der Behandlung in einer Klinik



- Einsparung von Bluttransfusionen bei der extrakorporalen Zirkulation
- Perfusion einzelner Organe
- Verwendung bei Operationen von Sektenmitgliedern (Zeugen Jehovas), die Bluttransfusionen aus religiösen Gründen ablehnen
- Anwendung bei einem Atomzwischenfall, um die Knochenmarksdepression zu kompensieren.



## 6. Zusammenfassung

Es sollte das Ausmaß der Sauerstoffträgerfunktion von Fluorocarbonen unter Hämodilutionsbedingungen und Änderung der  $O_2$ -Bindung an Hämoglobin durch CO-Intoxikation im Tierversuch festgestellt werden.

Daher wurde an jeweils 10 narkotisierten Hunden einer Versuchs- und Kontrollgruppe nach Hämodilution mit Fluosol-DA 20% oder HXS an vier verschiedenen Abnahmestellen zu vier verschiedenen Zeitpunkten Blutproben entnommen und analysiert. Daneben erfolgte die fortlaufende Aufzeichnung der Herz-, Kreislauf- und Atmungsparameter. Es zeigte sich, daß unter den gegebenen Bedingungen alle Versuchstiere die CO-Intoxikation um mehr als eine Stunde überlebten, während alle Kontrolltiere zwischen der 20. und 40. Minute nach Beginn der CO-Beatmung unter Zeichen des cardialen Versagens verstarben. Allerdings kam nur ca. die Hälfte der theoretisch zu erwartenden Fluorocarbonkonzentration in der Blutbahn zur Wirkung. Es war aber trotzdem noch ca. 1,6 Vol.% Sauerstoff an Fluosol-DA gebunden. Trotz dieser relativ großen Verluste von Fluosol-DA konnte jedoch unter Beatmung mit reinem Sauerstoff die  $O_2$ -Versorgung eines höher entwickelten Warmblüterorganismus auch unter den Bedingungen der CO-Intoxikation aufrechterhalten werden.

Es muß angenommen werden, daß ein Teil der Fluorocarbone in Leber und lipophilen Organen retiniert wurde und auch ein gewisser Verlust durch das relativ schnellere Ausscheiden des Hauptemulgators Pluronic F-68 im Vergleich zu den übrigen Bestandteilen von Fluosol-DA zustande kam.



Wenn in Zukunft die Probleme der Emulgierung bewältigt werden können, wenn ferner erreicht wird, daß die Gesamtmenge des infundierten Fluorocarbons auch in der Blutbahn ohne toxische Nebenwirkungen wirksam werden kann, so wäre auch ein Einsatz dieser neuen Substanz in der Humanmedizin denkbar.



## 7. Literaturverzeichnis

1. Absolon, K.B., Agostini, J.C., Basu, A.P., Albert, S.N., Goldbaum, L.R.: Reversal of Lethal Carbon Monoxide Intoxication by Total-Body Asanguineous Hypothermic Perfusion.  
Br.J.Surg. 60, 908-909 (1973)
2. Adamiec, L., Kaminski, B., Kwiatkowski, H., Sabiniewicz, W., Zawazki, A.: Hyoerbaric Oxygen in Treatment of Acute Carbon Monoxide Poisoning.  
Anaesth.Resusc.Intensive.Ther.3, 305-313 (1975)
3. Albrecht, J., Smialek, M.: Effect of Hypoxia, Ischemia and Carbon Monoxide Intoxication on in vivo Protein Synthesis in Neuron and Glia Cell enriched fractions from Rat Brain.  
Acta Neuropathol. (Berl. ) 31, 257-262 (1975)
4. Bartels, H., Harms, H.: Sauerstoffdissoziationskurven des Blutes von Säugetieren.  
Plügers Archiv 268, 334-365 (1959)
5. Bogusz, M., Cholewa, L., Pach, J., Młodkowska, K.: Comparison of two Types of Acute Carbon Monoxide Poisoning.  
Arch. Toxicol. (Berl.) 33, 141-149 (1975)
6. Bourtros, A.R., Hoyt, J.L.: Management of Carbon Monoxide Poisoning in Absence of Hyperbaric Oxygenation Chamber.  
Crit.Care Med. 4, 144-147 (1976)
7. Chein, E.Y.M.: Acupuncture useful Adjunct in the Treatment of Carbon Monoxide Poisoning.  
Amer.J.Acupunct. 3, 154-156 (1975)
8. Corya, B.C., Black, M.J., McHenry, P.L.: Echoradiographic Findings after Acute Carbon Monoxide Poisoning.  
Brit.Heart J. 38, 712-717 (1976)
9. Cramlet, S.H., Erickson, H.H. Gorman, H.A.: Ventricular Function Following Acute Carbon Monoxide Exposure.  
J.Appl.Physiol. 39, 482-486 (1975)
10. Dinman, B.D.: The Management of Acute Carbon Monoxide Intoxication.  
J.Occup.Med. 16, 662-664 (1974)



11. Gerstenbrand, F., Mamoli, B., Binder, H.: Zur schwersten Verlaufsform der CO-Intoxication. Wien.Klin.Wochenschr. 88, 418-423 (1976)
12. Geyer, R.P.: Review of Perfluorochemical-type Blood Substitutes. Proc. Xth Intern.Cong.Nutrition - Symposion on PFC Artificial Blood (Kyoto), 3-19 (1975)
13. Ginsberg, M.D., Myers, R.E.: Experimental Carbon Monoxide Encephalopathy in the Primate I. Physiologic and Metabolic Aspects. Arch.Neurol. 30, 202-208 (1974)
14. Ginsberg, M.D., Myers, R.E., McDonagh, B.F.: Experimental Carbon Monoxide Encephalopathy in the Primate II. Clinical Aspects, Neuropathology and Physiologic Correlation. Arch.Neurol. 30, 209-216 (1974)
15. Ginsburg, R., Romano, J.: Carbon Monoxide Encephalopathy: Need for Appropriate Treatment. Am.J.Psychiatry 133, 317-320 (1976)
16. Goldbaum, L.R., Ramirez, R.G., Absolon, K.B.: What is the Mechanism of Carbon Monoxide Toxicity? Aviat.Space.Environ.Med. 46, 1289-1291 (1975)
17. Goldbaum, L.R.: Is Carboxyhemoglobin Concentration the Indicator of Carbon Monoxide Toxicity? Leg.Med.Annu. 1976, 165-170 (1977)
18. Grunnet, M.L., Petajan, J.H.: Carbon Monoxide-Induced Neuropathy in the Rat, Ultrastructural Changes. Arch.Neurol. 33, 158-163 (1976)
19. Kaltwasser, K., Kleinau, H., Pankow, D., Ponsold, W., Strahl, U.: Hypothermie und Kohlenmonoxid-Toxizität. Z.Exp.Chir. 10, 45-51 (1977)
20. Lenggenhager, K.: Neues über die Wirkungsweise der menschlichen Kohlenmonoxidvergiftung und über die Sauerstoffbindungsfähigkeit menschlicher Erythrocyten, Neues Klinisches Frühsymptom der CO-Vergiftung. Acta Med.Scand. (Suppl.), 1-47 (1974)
21. MacMillan, V.: Regional Cerebral Blood Flow of the Rat in Acute Carbon Monoxide Intoxication. Can.J.Physiol.Pharmacol. 53, 644-650 (1975)



22. Matsumoto, T., Watanabe, M., Yokoyama, K., Suyama, T., Naito, R.: Further Studies on Toxicity of Fluosol-DA. HS Symposium: Research on Perfluorochemicals in Medicine and Biology. Karolinska Institute Research Center, Huddinge University Hospital, Sweden (1977)
23. McDonald, D.F.: Adjunctive Treatment of Life-Threatening Emergencies with Oxygen under High Pressure. Tex.Med. 72, 39-43 (1976)
24. Moeschlin, S.: Klinik und Therapie der Vergiftungen. Thieme, Stuttgart, 4. Aufl. (1965)
25. Naito, R., Yokoyama, K.: Improvement of Perfluorodecalin Emulsion with Special Regard to in vivo Stability, offering Fluosol-DA, HS-Symposium: Research on Perfluorochemicals in Medicine and Biology, Karolinska Institute Research Center, Huddinge University Hospital, Sweden (1977)
26. Naito, R., Doi, T., Arimura, H., Suyama, T.: On the Carcinogenicity of Fluosol-DA - Studies by Means of a Host-Mediated Microbial Assay for Mutagenicity, HS Symposium: Research on Perfluorochemicals in Medicine and Biology, Karolinska Institute Research Center, Huddinge University Hospital, Sweden (1977)
27. Naito, R., Suyama, T., Fujita, Y.: Studies on Terratogenicity of Fluosol-DA in Rats. HS Symposium: Research on Perfluorochemicals in Medicine and Biology, Karolinska Institute Research Center, Huddinge University Hospital, Sweden (1977)
28. Ogawa, M., Shimazaki, S., Tanaka, N.: Blood Volume Changes in Experimental Carbon Monoxide Poisoning. Industr.Hlth. (Kawasaki) 12, 121-125 (1974)
29. Ogawa, M., Katsurade, K., Sugimoto, T., Sone, S.: Pulmonary Edema in Acute Carbon Monoxide Poisoning. Int.Arch.Arbeitsmed. 33, 131-138 (1974)
30. Ohyanagi, H., Itoh, T., Sekita, M., Okamoto, M., Mitsumo, T.: Kinematic Studies of Oxygen and Carbon Dioxide Transport in Perfluorochemical Particles. HS Symposium: Research on Perfluorochemicals in Medicine and Biology, Karolinska Institute Research Center, Huddinge University Hospital, Sweden (1977)



31. Ohyanagi, H., Sekita, M., Toshima, K., Kawa, Y., Mitsuno, T.: Exchange Transfusion of Blood for Perfluorochemical Emulsions (Fluosol-DA) in Monkeys. HS Symposium: Research on Perfluorochemicals in Medicine and Biology, Karolinska Institute Research Center, Huddinge University Hospital, Sweden (1977)
32. Okada, K., Kosugi, I.: The Effect of Fluosol-DA upon Gas Exchange in the Lung (Continuous Measurement of Oxygen, Carbondioxide Elimination and  $A-aDO_2$ ,  $A-aDCO_2$ ). HS Symposium: Research on Perfluorochemicals in Medicine and Biology, Karolinska Institute Research Center, Huddinge University Hospital, Sweden (1977)
33. Pankow, D., Ponsold, W.: Biochemische Aspekte der Kohlenmonoxid-Intoxikation. Z.Gesamte Hyg. 19, 321-330 (1973)
34. Paule, W.J., Zemplynyl, T.K., Rounds, D.E., Blankenhorn, D.H.: Light- and Electron-Microscopic Characteristics of Arterial Smooth Muscle Cell Cultures Subjected to Hypoxia or Carbon Monoxide, Atherosclerosis 25, 111-123 (1976)
35. Rosenblum, W.T.: Alteration of Liver and Spleen following Intravenous Infusion of Fluorocarbon Emulsion. Arch.Pathol.Lab.Med. 100, 213 (1976)
36. Sasaki, T.: On Half-Clearance Time of Carbon Monoxide Hemoglobin in Blood during Hyperbaric Oxygen Therapy (OHP). Bull. Tokyo Med.Dent.Univ. 22, 63-77 (1975)
37. Schwerd, W.: Rechtsmedizin für Mediziner und Juristen. Deutscher Ärzteverlag, Köln, 2.Aufl. (1976)
38. Sokal, J.A.: Lack of the Correlation between Biochemical Effects on Rats and Blood Carboxyhemoglobin Concentrations in various Conditions of single acute Exposure to Carbon Monoxide. Arch. Toxicol. (Berl.) 34, 331-336 (1974)
39. Stewart, R.D.: The Effect of Carbon Monoxide on Humans. Annu.Rev.Pharmacol. 15, 409-423 (1975)



40. Unsworth, I.P.: Acute Carbon Monoxide Poisoning.  
Anesth.Intensive Care 2, 329-333 (1974)
41. Wilcoxon, F., Wilcox, R.A.: Some Rapid Approximate Statistical Procedures.  
Lederle Laboratories (New York) (1964)
42. Yokoyama, K.: Stability of Fluorocarbon Emulsion in Frozen State.  
Proc. Xth Intern.Cong.Nutrition-Symposium on PFC Artificial Blood (Kyoto), 83-90 (1975)
43. Yokoyama, K., Yamanouchi, K., Murashima, R.: Excretion of Perfluorochemicals after Intravenous Injection of their Emulsion.  
Chem.Pharma.Bull. (Tokyo) 23, 1368 (1975)
44. Yokoyama, K., Yamanouchi, K., Arimura, H., Naito, R.: Further Studies on the Fate of Fluosol-DA in Animals Following Intravenous Injection.  
HS Symposium: Research on Perfluorochemicals in Medicine and Biology, Karolinska Institute Research Center, Huddinge University Hospital, Sweden (1977)
45. Yokoyama, K., Yamanouchi, K., Suyama, T.: Effect of Fluosol-DA on Carbon Monoxide Poisoning in Rats.  
HS Symposium: Research on Perfluorochemicals in Medicine and Biology, Karolinska Institute Research Center, Huddinge University Hospital, Sweden (1977)
46. Yokoyama, K.: Effect of Fluosol-DA on Carbon Monoxide Poisoning in Dogs.  
The Fourth Intern. Symposium on Perfluorochemical Blood Substitutes (Kyoto), (1978)
47. Young, S.H., Stone, H.L.: Effect of a Reduction in Arterial Oxygen Content (Carbon Monoxide) on Coronary Flow.  
Aviat.Space Environ.Med. 47, 142-146 (1976)
48. Yukitake, A.: An experimental Study of Carbon Monoxide Poisoning: An Apallic-like Syndrome. Folia Psychiatr.Neurol.Jap. 27, 341-349 (1973)
49. Zander, R., Lang, W., Wolf, H.U.: A new Method for Measuring the Oxygen Content in Microliter Samples of Gases and Liquids: The Oxygen Cuvette.  
In: Oxygen Transport to Tissue III. Plenum Press, New York (1978)



50. Zander, R.: The Oxygen Capacity of Normal Human Blood.  
Pflügers Arch. 373, R 43 (1978)
51. Zander, R.: Sauerstofftransportvermögen von Blut-  
ersatzflüssigkeiten im Vergleich mit anderen In-  
fusionslösungen.  
Klin.Wschr. 56, 567-573 (1978)
52. Zebro, T., Littleton, R.J., Wright, E.A.:  
Adaptation of Mice to Carbon Monoxide and the Ef-  
fect of Splenectomy.  
Virchows Arch. (Pathol.Anat.) 371, 35-51 (1976)
53. Zorn, H.: Kohlenmonoxid Intoxikationen.  
Arbeitsmed.Sozialmed.Arbeitshyg. Sonderheft 1  
(1966)
54. Zorn, H.: Die Chronische Kohlenmonoxidvergiftung.  
Med.Klin. 70, 441-451 (1975)



8. Anhang



Tabelle 8: Einzelwerte der Variablen Hb, Hkt,  $C_{Fl}$ ,  $C_{O_2}$ ,  $P_{O_2}$ ,  $AVDO_2$ ,  $\dot{V}_{O_2}$ ,  $P_{A.fem.}$ ,  $P_{A.pulm.}$ , f u. HMV zu den Zeitpunkten I - IV für Kontroll- und Versuchsgruppe, n = 10

| Variable<br>(Einheit) | Abnahme-<br>Stelle | Tier<br>Nr. | Kontrollgruppe |     |     | Versuchsgruppe   |      |     |     |     |
|-----------------------|--------------------|-------------|----------------|-----|-----|------------------|------|-----|-----|-----|
|                       |                    |             | I              | II  | III | Zeitpunkte<br>IV | I    | II  | III | IV  |
| Hb<br>(g %)           | A.fem.             | 1           | 10             | 4,3 | 4,0 | -                | 13   | 4,1 | 4,6 | 4,6 |
|                       |                    | 2           | 12,1           | 4,6 | 5,1 | -                | 13,5 | 6,1 | 5,7 | 6,0 |
|                       |                    | 3           | 9,4            | 2,6 | 2,9 | -                | 12,0 | 3,7 | 4,3 | 4,3 |
|                       |                    | 4           | 14,2           | 3,0 | 3,3 | -                | 12,3 | 4,6 | 4,8 | 5,2 |
|                       |                    | 5           | 13,4           | 3,5 | 3,8 | -                | 11,8 | 4,9 | 5,6 | 5,0 |
|                       |                    | 6           | 11,2           | 3,4 | 5,6 | -                | 12,6 | 5,1 | 5,2 | 5,2 |
|                       |                    | 7           | 15             | 4,9 | 4,8 | -                | 11,8 | 3,5 | 4,2 | 5,5 |
|                       |                    | 8           | 10,9           | 3,7 | 4,6 | -                | 10,4 | 3,4 | 3,4 | 4,0 |
|                       |                    | 9           | 11,8           | 3,9 | 6,4 | -                | 12,8 | 4,8 | 4,8 | 5,5 |
|                       |                    | 10          | 12,0           | 3,8 | 4,5 | -                | 11,8 | 3,5 | 4,2 | 4,4 |
|                       | A.pulm.            | 1           | 9,7            | 4,2 | 4,8 | -                | 12,5 | 4,1 | 4,8 | 4,6 |
|                       |                    | 2           | 11,9           | 4,8 | 5,2 | -                | 13,6 | 5,8 | 5,9 | 6,0 |
|                       |                    | 3           | 9,6            | 2,6 | 4,8 | -                | 12,1 | 3,6 | 4,4 | 4,5 |
|                       |                    | 4           | 13,8           | 2,9 | 3,2 | -                | 13,5 | 4,3 | 4,9 | 5,2 |
|                       |                    | 5           | 12,8           | 3,3 | 3,8 | -                | 12,0 | 4,8 | 5,3 | 4,8 |
|                       |                    | 6           | 11,2           | 4,0 | 5,6 | -                | 12,7 | 4,9 | 5,6 | 5,0 |
|                       |                    | 7           | 14,9           | 4,7 | 4,8 | -                | 11,5 | 3,6 | 4,4 | 5,6 |
|                       |                    | 8           | 10,9           | 3,8 | 4,7 | -                | 10,3 | 3,3 | 4,1 | 4,1 |
|                       |                    | 9           | 12,1           | 3,9 | 6,4 | -                | 13,9 | 4,5 | 5,0 | 5,6 |
|                       |                    | 10          | 11,9           | 3,8 | 4,8 | -                | 11,6 | 3,8 | 4,4 | 4,2 |
| Hkt<br>(Vol.%)        | A.fem.             | 1           | 31             | 11  | 11  | -                | 37   | 11  | 13  | 15  |
|                       |                    | 2           | 35             | 13  | 15  | -                | 42   | 15  | 17  | 17  |
|                       |                    | 3           | 28             | 8   | 9   | -                | 36   | 11  | 15  | 16  |
|                       |                    | 4           | 45             | 8   | 10  | -                | 37   | 14  | 19  | 19  |
|                       |                    | 5           | 40             | 8   | 10  | -                | 34   | 15  | 16  | 16  |
|                       |                    | 6           | 33             | 9   | 17  | -                | 37   | 14  | 15  | 15  |
|                       |                    | 7           | 43             | 13  | 15  | -                | 35   | 12  | 17  | 17  |
|                       |                    | 8           | 33             | 11  | 13  | -                | 40   | 10  | 14  | 14  |
|                       |                    | 9           | 34             | 10  | 19  | -                | 40   | 16  | 17  | 16  |
|                       |                    | 10          | 35             | 10  | 13  | -                | 37   | 9   | 12  | 13  |



2. Fortsetzung  
Tabelle 8

| Variable<br>(Einheit)      | Abnahme-<br>Stelle | Tier<br>Nr. | Kontrollgruppe |    |     |    | Versuchsgruppe |      |      |      |
|----------------------------|--------------------|-------------|----------------|----|-----|----|----------------|------|------|------|
|                            |                    |             | I              | II | III | IV | I              | II   | III  | IV   |
| Zeitpunkte                 |                    |             |                |    |     |    |                |      |      |      |
| Hkt<br>(Vol.%)             | A.pulm.            | 1           | 27             | 15 | 11  | -  | 39             | 11   | 15   | 16   |
|                            |                    | 2           | 34             | 12 | 15  | -  | 41             | 16   | 16   | 16   |
|                            |                    | 3           | 28             | 8  | 13  | -  | 36             | 10   | 12   | 16   |
|                            |                    | 4           | 45             | 10 | 9   | -  | 41             | 16   | 17   | 18   |
|                            |                    | 5           | 39             | 9  | 13  | -  | 36             | 15   | 17   | 14   |
|                            |                    | 6           | 32             | 9  | 14  | -  | 38             | 16   | 16   | 16   |
|                            |                    | 7           | 41             | 13 | 14  | -  | 34             | 14   | 15   | 20   |
|                            |                    | 8           | 32             | 11 | 15  | -  | 34             | 11   | 14   | 14   |
|                            |                    | 9           | 34             | 13 | 18  | -  | 38             | 16   | 15   | 17   |
|                            |                    | 10          | 34             | 11 | 13  | -  | 36             | 11   | 13   | 12   |
| C <sub>FI</sub><br>(Vol.%( | A.fem.             | 1           | -              | -  | -   | -  | -              | 3,45 | 3,46 | 1,51 |
|                            |                    | 2           | -              | -  | -   | -  | -              | 3,19 | 3,29 | 3,11 |
|                            |                    | 3           | -              | -  | -   | -  | -              | 3,09 | 3,84 | 4,57 |
|                            |                    | 4           | -              | -  | -   | -  | -              | 4,25 | 3,29 | 4,88 |
|                            |                    | 5           | -              | -  | -   | -  | -              | 3,62 | 5,92 | 4,03 |
|                            |                    | 6           | -              | -  | -   | -  | -              | 4,85 | 6,68 | 4,63 |
|                            |                    | 7           | -              | -  | -   | -  | -              | 4,24 | 5,83 | 8,89 |
|                            |                    | 8           | -              | -  | -   | -  | -              | 3,80 | 6,89 | 3,09 |
|                            |                    | 9           | -              | -  | -   | -  | -              | 4,00 | 4,11 | 4,16 |
|                            |                    | 10          | -              | -  | -   | -  | -              | 2,82 | 2,53 | 3,27 |
| A.pulm.                    | A.pulm.            | 1           | -              | -  | -   | -  | -              | 3,24 | 2,25 | 1,18 |
|                            |                    | 2           | -              | -  | -   | -  | -              | 3,37 | 2,74 | 3,07 |
|                            |                    | 3           | -              | -  | -   | -  | -              | 4,45 | 5,21 | 4,23 |
|                            |                    | 4           | -              | -  | -   | -  | -              | 4,42 | 4,01 | 4,95 |
|                            |                    | 5           | -              | -  | -   | -  | -              | 4,37 | 2,85 | 3,87 |
|                            |                    | 6           | -              | -  | -   | -  | -              | 4,02 | 4,81 | 5,18 |
|                            |                    | 7           | -              | -  | -   | -  | -              | 6,65 | 4,29 | 8,77 |
|                            |                    | 8           | -              | -  | -   | -  | -              | 3,83 | 3,08 | 3,74 |
|                            |                    | 9           | -              | -  | -   | -  | -              | 3,35 | 4,55 | 3,84 |
|                            |                    | 10          | -              | -  | -   | -  | -              | 2,81 | 2,22 | 4,34 |



3. Fortsetzung  
Tabelle 8

| Variable<br>(Einheit)      | Abnahme-<br>Stelle | Tier<br>Nr. | Kontrollgruppe |      |      |    | Versuchsgruppe |       |       |       |
|----------------------------|--------------------|-------------|----------------|------|------|----|----------------|-------|-------|-------|
|                            |                    |             | Zeitpunkte     |      |      |    |                |       |       |       |
|                            |                    |             | I              | II   | III  | IV | I              | II    | III   | IV    |
| CO <sub>2</sub><br>(Vol.%) | A.fem.             | 1           | 17,47          | 7,20 | 4,63 | -  | 21,28          | 8,30  | 4,97  | 5,18  |
|                            |                    | 2           | 17,84          | 6,56 | 3,48 | -  | 21,40          | 10,90 | 4,80  | 3,72  |
|                            |                    | 3           | 12,37          | 4,78 | 3,10 | -  | 18,10          | 8,50  | 5,29  | 3,60  |
|                            |                    | 4           | 21,10          | 7,18 | 3,40 | -  | 19,20          | 10,14 | 4,42  | 3,67  |
|                            |                    | 5           | 19,38          | 8,68 | 3,94 | -  | 17,71          | 9,92  | 5,47  | 5,30  |
|                            |                    | 6           | 16,55          | 6,42 | 3,85 | -  | 23,00          | 11,60 | 9,70  | 4,60  |
|                            |                    | 7           | 20,87          | 8,08 | 3,33 | -  | 17,80          | 8,50  | 5,50  | 5,20  |
|                            |                    | 8           | 16,50          | 9,12 | 3,50 | -  | 15,69          | 8,52  | 4,40  | 4,40  |
|                            |                    | 9           | 18,27          | 7,08 | 4,32 | -  | 21,10          | 10,10 | 4,40  | 5,10  |
|                            |                    | 10          | 17,82          | 7,11 | 3,51 | -  | 16,60          | 8,20  | 3,00  | 4,10  |
|                            | A.pulm.            | 1           | 8,72           | 5,77 | 1,05 | -  | 13,68          | 5,28  | 0,83  | 1,90  |
|                            |                    | 2           | 15,04          | 6,01 | 1,34 | -  | 17,38          | 8,66  | 1,54  | 1,84  |
|                            |                    | 3           | 10,54          | 3,54 | 1,95 | -  | 13,50          | 6,90  | 1,70  | 1,70  |
|                            |                    | 4           | 19,30          | 6,14 | 2,84 | -  | 15,92          | 7,84  | 1,70  | 2,00  |
|                            |                    | 5           | 17,29          | 6,25 | 2,84 | -  | 12,59          | 6,46  | 3,79  | 2,22  |
|                            |                    | 6           | 15,40          | 6,10 | 2,19 | -  | 18,50          | 6,48  | 5,60  | 2,43  |
|                            |                    | 7           | 19,30          | 6,10 | 2,20 | -  | 14,00          | 7,60  | 2,50  | 2,50  |
|                            |                    | 8           | 11,74          | 5,57 | 1,62 | -  | 12,20          | 4,10  | 3,70  | 1,73  |
|                            |                    | 9           | 16,03          | 5,49 | 1,50 | -  | 13,10          | 5,90  | 1,30  | 2,60  |
|                            |                    | 10          | 15,04          | 5,66 | 1,95 | -  | 12,00          | 6,20  | 0,80  | 1,60  |
| PO <sub>2</sub><br>(mm Hg) | A.fem.             | 1           | 489            | 514  | 385  | -  | 497,0          | 459,0 | 492,0 | 472,0 |
|                            |                    | 2           | 487            | 536  | 460  | -  | 500,0          | 589,0 | 529,0 | 534,0 |
|                            |                    | 3           | 216            | 406  | 322  | -  | 478,0          | 665,4 | 612,5 | 597,0 |
|                            |                    | 4           | 473            | 570  | 357  | -  | 501,3          | 586,0 | 402,0 | 458,0 |
|                            |                    | 5           | 345            | 380  | 372  | -  | 521,0          | 693,0 | 622,4 | 626,0 |
|                            |                    | 6           | 394            | 404  | 397  | -  | 435,0          | 492,0 | 568,0 | 402,0 |
|                            |                    | 7           | 439            | 442  | 416  | -  | 496,6          | 673,4 | 565,0 | 521,5 |
|                            |                    | 8           | 448            | 499  | 506  | -  | 478,7          | 583,6 | 576,1 | 557,2 |
|                            |                    | 9           | 574            | 647  | 422  | -  | 444,0          | 544,0 | 582,0 | 410,0 |
|                            |                    | 10          | 429            | 489  | 404  | -  | 435,0          | 482,0 | 512,0 | 540,0 |



# 4. Fortsetzung

Tabelle 8

| Variable<br>(Einheit)                    | Abnahme-<br>stelle | Tier<br>Nr. | Kontrollgruppe |       |       |    | Versuchsgruppe |       |       |       |
|------------------------------------------|--------------------|-------------|----------------|-------|-------|----|----------------|-------|-------|-------|
|                                          |                    |             | Zeitpunkte     |       |       |    |                |       |       |       |
|                                          |                    |             | I              | II    | III   | IV | I              | II    | III   | IV    |
| P <sub>O</sub> <sub>2</sub><br>(mm Hg)   | A.pulm.            | 1           | 43,5           | 76,9  | 14,4  | -  | 44,6           | 86,5  | 97,4  | 34,1  |
|                                          |                    | 2           | 71,2           | 77,5  | 21,5  | -  | 68,4           | 107,7 | 79,5  | 47,8  |
|                                          |                    | 3           | 50,2           | 57,9  | 45,8  | -  | 52,5           | 245,6 | 126,7 | 113,8 |
|                                          |                    | 4           | 111,0          | 127,0 | 118,0 | -  | 55,0           | 265,0 | 61,6  | 73,8  |
|                                          |                    | 5           | 73,3           | 76,0  | 23,0  | -  | 50,3           | 82,7  | 210,0 | 136,0 |
|                                          |                    | 6           | 58,0           | 83,0  | 33,0  | -  | 60,3           | 86,4  | 63,3  | 38,3  |
|                                          |                    | 7           | 75,2           | 93,5  | 38,4  | -  | 59,4           | 328,8 | 228,3 | 110,1 |
|                                          |                    | 8           | 54,7           | 150,0 | 66,0  | -  | 47,9           | 261,9 | 128,4 | 58,9  |
|                                          |                    | 9           | 104,0          | 220,0 | 46,0  | -  | 38,3           | 87,2  | 106,4 | 78,0  |
|                                          |                    | 10          | 71,2           | 106,9 | 45,1  | -  | 48,0           | 206,0 | 99,0  | 59,0  |
| AVD <sub>O</sub> <sub>2</sub><br>(Vol.%) |                    | 1           | 8,75           | 1,43  | 3,58  | -  | 7,60           | 3,32  | 4,14  | 3,28  |
|                                          |                    | 2           | 2,80           | 0,55  | 2,14  | -  | 4,02           | 2,24  | 3,26  | 1,88  |
|                                          |                    | 3           | 1,83           | 1,24  | 1,15  | -  | 4,60           | 1,50  | 3,59  | 1,90  |
|                                          |                    | 4           | 1,80           | 1,04  | 0,56  | -  | 3,28           | 2,30  | 2,72  | 1,67  |
|                                          |                    | 5           | 2,07           | 2,43  | 1,10  | -  | 5,12           | 3,46  | 1,68  | 3,08  |
|                                          |                    | 6           | 1,15           | 0,32  | 1,66  | -  | 4,50           | 5,12  | 4,10  | 2,17  |
|                                          |                    | 7           | 1,57           | 1,96  | 1,13  | -  | 3,80           | 0,90  | 3,00  | 2,70  |
|                                          |                    | 8           | 4,76           | 3,55  | 1,88  | -  | 3,49           | 4,42  | 0,70  | 2,67  |
|                                          |                    | 9           | 2,24           | 1,59  | 2,82  | -  | 8,00           | 4,20  | 3,10  | 2,50  |
|                                          |                    | 10          | 2,78           | 1,45  | 1,56  | -  | 4,60           | 2,00  | 2,20  | 2,50  |
| V <sub>O</sub> <sub>2</sub><br>(ml/Min.) |                    | 1           | 115            | 125   | 65    | -  | 115            | 125   | 108   | 110   |
|                                          |                    | 2           | 105            | 100   | 75    | -  | 110            | 115   | 125   | 107   |
|                                          |                    | 3           | 115            | 95    | 40    | -  | 100            | 110   | 85    | 75    |
|                                          |                    | 4           | 110            | 75    | 30    | -  | 85             | 90    | 70    | 70    |
|                                          |                    | 5           | 100            | 95    | 50    | -  | 100            | 95    | 85    | 85    |
|                                          |                    | 6           | 95             | 85    | 30    | -  | 147            | 140   | 120   | 117   |
|                                          |                    | 7           | 105            | 95    | 67    | -  | 110            | 110   | 105   | 115   |
|                                          |                    | 8           | 125            | 125   | 85    | -  | 90             | 90    | 80    | 80    |
|                                          |                    | 9           | 115            | 115   | 80    | -  | 70             | 80    | 82    | 85    |
|                                          |                    | 10          | 109            | 101   | 58    | -  | 110            | 105   | 108   | 105   |



5. Fortsetzung  
Tabelle 8

| Variable<br>(Einheit)    |  |    | Abnahme-<br>stelle | Tier<br>Nr. | Kontrollgruppe |    |     |     | Versuchsgruppe |     |     |    |
|--------------------------|--|----|--------------------|-------------|----------------|----|-----|-----|----------------|-----|-----|----|
|                          |  |    |                    |             | Zeitpunkte     |    |     |     |                |     |     |    |
|                          |  |    |                    |             | I              | II | III | IV  | I              | II  | III | IV |
| P<br>A. fem.<br>(mm Hg)  |  | 1  | 105                | 108         | 140            | -  | 120 | 140 | 100            | 80  |     |    |
|                          |  | 2  | 130                | 130         | 75             | -  | 140 | 120 | 80             | 70  |     |    |
|                          |  | 3  | 120                | 120         | 30             | -  | 110 | 110 | 90             | 85  |     |    |
|                          |  | 4  | 120                | 100         | 30             | -  | 120 | 120 | 90             | 80  |     |    |
|                          |  | 5  | 120                | 110         | 20             | -  | 100 | 100 | 80             | 80  |     |    |
|                          |  | 6  | 110                | 125         | 65             | -  | 110 | 100 | 90             | 88  |     |    |
|                          |  | 7  | 110                | 115         | 65             | -  | 110 | 110 | 105            | 110 |     |    |
|                          |  | 8  | 100                | 95          | 75             | -  | 100 | 105 | 80             | 85  |     |    |
|                          |  | 9  | 110                | 110         | 75             | -  | 110 | 105 | 100            | 100 |     |    |
|                          |  | 10 | 114                | 112         | 64             | -  | 115 | 105 | 110            | 85  |     |    |
| P<br>A. pulm.<br>(mm Hg) |  | 1  | 13                 | 20          | 4              | -  | 12  | 12  | 14             | 13  |     |    |
|                          |  | 2  | 12                 | 15          | 8              | -  | 15  | 13  | 13             | 12  |     |    |
|                          |  | 3  | 14                 | 12          | 4              | -  | 12  | 15  | 10             | 10  |     |    |
|                          |  | 4  | 12                 | 10          | 2              | -  | 15  | 18  | 10             | 10  |     |    |
|                          |  | 5  | 12                 | 8           | 4              | -  | 10  | 10  | 9              | 10  |     |    |
|                          |  | 6  | 15                 | 12          | 4              | -  | 12  | 15  | 9              | 10  |     |    |
|                          |  | 7  | 10                 | 15          | 10             | -  | 12  | 14  | 12             | 10  |     |    |
|                          |  | 8  | 8                  | 12          | 8              | -  | 15  | 22  | 10             | 8   |     |    |
|                          |  | 9  | 12                 | 14          | 8              | -  | 12  | 18  | 16             | 17  |     |    |
|                          |  | 10 | 12                 | 13          | 6              | -  | 14  | 18  | 15             | 12  |     |    |
| f<br>(Schl./Min.)        |  | 1  | 118                | 145         | 66             | -  | 128 | 146 | 154            | 148 |     |    |
|                          |  | 2  | 126                | 134         | 115            | -  | 124 | 148 | 136            | 138 |     |    |
|                          |  | 3  | 144                | 162         | 104            | -  | 140 | 130 | 120            | 110 |     |    |
|                          |  | 4  | 150                | 160         | 70             | -  | 150 | 140 | 160            | 150 |     |    |
|                          |  | 5  | 140                | 164         | 80             | -  | 120 | 124 | 126            | 130 |     |    |
|                          |  | 6  | 156                | 150         | 145            | -  | 155 | 142 | 166            | 184 |     |    |
|                          |  | 7  | 140                | 120         | 118            | -  | 120 | 120 | 150            | 160 |     |    |
|                          |  | 8  | 135                | 113         | 116            | -  | 140 | 130 | 138            | 142 |     |    |
|                          |  | 9  | 152                | 160         | 140            | -  | 138 | 140 | 142            | 140 |     |    |
|                          |  | 10 | 140                | 146         | 106            | -  | 124 | 138 | 148            | 148 |     |    |



6. Fortsetzung

Tabelle 8

| Variable<br>(Einheit) | Abnahme-<br>stelle | Tier<br>Nr. | Kontrollgruppe |        | Versuchsgruppe |    |       |        |        |       |
|-----------------------|--------------------|-------------|----------------|--------|----------------|----|-------|--------|--------|-------|
|                       |                    |             | Zeitpunkte     |        |                |    |       |        | III    | IV    |
|                       |                    |             | I              | II     | III            | IV | I     | II     |        |       |
| HMV                   |                    | 1           | 1,314          | 8,741  | 1,816          | -  | 1,513 | 4,139  | 2,609  | 3,354 |
| (1/Min.)              |                    | 2           | 3,750          | 18,182 | 3,505          | -  | 2,736 | 5,134  | 3,834  | 5,691 |
|                       |                    | 3           | 6,284          | 7,661  | 3,478          | -  | 2,173 | 6,875  | 2,367  | 3,947 |
|                       |                    | 4           | 6,111          | 7,211  | 5,357          | -  | 2,591 | 3,913  | 2,573  | 4,192 |
|                       |                    | 5           | 4,830          | 3,909  | 4,545          | -  | 1,953 | 2,746  | 5,060  | 2,760 |
|                       |                    | 6           | 8,260          | 26,562 | 1,807          | -  | 3,267 | 2,734  | 2,927  | 5,392 |
|                       |                    | 7           | 6,688          | 4,798  | 5,929          | -  | 2,895 | 12,222 | 3,500  | 4,259 |
|                       |                    | 8           | 2,626          | 3,521  | 4,521          | -  | 2,579 | 2,036  | 11,428 | 2,996 |
|                       |                    | 9           | 5,134          | 7,233  | 2,837          | -  | 0,875 | 1,905  | 2,645  | 3,400 |
|                       |                    | 10          | 3,921          | 6,966  | 3,718          | -  | 2,391 | 5,250  | 4,909  | 4,200 |



## 8.2.

### Lebenslauf

Am 26. November 1950 wurde ich in Worms geboren als einziger Sohn des Schlossers Rudolf Wedel und dessen Ehefrau Liselotte Wedel, geb. Hendrich.

Von 1957 bis 1965 besuchte ich die Volksschule in Gimbsheim.

1965 bis 1967 war ich Schüler der zweijährigen kaufmännischen Berufsfachschule (zweijährige Handelsschule) in Worms.

Im Anschluß daran begann ich eine Lehre als Industriekaufmann bei den Eichbaum Werger Brauereien AG Mannheim, Braustätte Worms und schloß 1969 diese Lehre mit Erfolg ab. In dieser Zeit besuchte ich gleichzeitig die kaufmännische Berufsschule in Worms. 1969, nach Abschluß meiner Lehre, wurde ich Kollegiat im Ketteler Kolleg in Mainz, wo ich 1973 mein Abitur bestand.

Danach begann ich das Studium der Sonderpädagogik an der Erziehungswissenschaftlichen Hochschule in Worms, wechselte aber nach einem Jahr zum Sommersemester 1974 an die Johannes Gutenberg Universität nach Mainz, wo ich mein Medizinstudium begann.

1975 heiratete ich die Sonderschullehrerin Eleonore Wedel, geb. Walter und im selben Jahr wurde unsere Tochter Angelika geboren.

Im April 1980 schloß ich mein Medizinstudium nach Bestehen des dritten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung ab.









